

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
проф. Комаров Ігор Володимирович
Протокол № _____ засідання кафедри
від " _____ " _____ 20__ р.

**ВІДНОВНА РЕЦИКЛІЗАЦІЯ 3,5-ДИЗАМІЩЕНИХ
ІЗОКСАЗОЛІНІВ В ГІДРОКСИЛАКТАМИ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студентки спеціальності
102 Хімія
ОП «Хімія та наноматеріали»
Осіпової Анастасії Олександрівни

Науковий керівник
проф. кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н. **Комаров Ігор Володимирович**

Робота виконана на базі НВП ТОВ «Єнамін»
Науковий консультант Б.А. Чалик

Оцінка захисту роботи

Київ – 2022 р.

АНОТАЦІЯ

Осіпова А.О. Відновна рециклізація 3,5-дизаміщених ізоксазолінів в гідроксилактами. – Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія та наноматеріали».

Лактами є важливим для розробки ліків класом сполук, завдяки їх широкому розмаїттю потенційних терапевтичних застосувань, охоплюючи захворювання ЦНС, рак, діабет, інфекційні захворювання та покращення роботи мозку. На сьогодні існує багато підходів синтезу модифікованих піролідин-2-онів, однак, методи засновані на розриві зв'язку N–O в ізоксазолах серед них є малочисельними. В даній роботі пропонується ефективний синтез 3-гідроксипіролідин-2-онів, що містять алкільні замісники або функціональні групи в положенні C-5, шляхом відновної рециклізації ізоксазолінів.

Ключові слова: РЕЦИКЛІЗАЦІЯ, 3,5-ДИЗАМІЩЕНІ ІЗОКСАЗОЛІНИ, ГІДРОКСИЛАКТИ.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	5
1.1 Лактами та їх застосування.....	5
1.2 Огляд методів синтезу функціоналізованих лактамів	6
1.3 Актуальність роботи	10
1.4 Висновки з літературного огляду.....	11
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	12
2.1 Матеріали та методи	12
2.2 Синтез ізоксазолінів.....	13
2.3 Відновна рециклізація ізоксазолінів	17
2.3.1 Оптимізація умов відновної рециклізації.....	17
2.3.2 Синтез лактамів 1 з ізоксазолінів 2	18
2.3.3 Синтез 6 та 7-членних лактамів	22
2.5 Синтез функціоналізованих піролідонів	25
РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	29
3.1 Одержання та оптимізація умов відновлення ізоксазолінів.....	29
3.2 Застосування та обмеження	32
3.3 Функціональні перетворення гідроксилактамів	35
ВИСНОВКИ.....	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	37
ДОДАТКИ.....	42

ВСТУП

Лактами можна вважати одними з найбільш значущих гетероциклів у медичній хімії та розробці лікарських засобів. Рацетами використовуються для відновлення пам'яті та покращення роботи мозку при енцефалопатіях, черепно-мозкових травмах та запаленнях. Лактами та їх похідні широко відомі як засоби лікування захворювань ЦНС, включаючи деменцію, епілепсію, стрес та ішемію. Лактами також є конформаційно обмеженими каркасами з пептидоміметричними властивостями, що використовуються для підвищення ефективності, селективності та метаболічної стабільності препаратів на основі пептидів [1].

Значення лактамних фрагментів пов'язане не лише з поширенням у великій кількості серед природних продуктів та ліків, а й з їх значенням як будівельних блоків для розробки та синтезу нових амінокислот, алкалоїдів або пептидоміметичних сполук. Діапазон біологічної активності цих сполук дуже широкий. Таким чином, функціоналізовані лактами представляють значний інтерес і мають великий потенціал у медичній хімії.

В даній роботі були розроблені підходи до синтезу заміщених і функціоналізованих 3-гідроксипіролідин-2-онів та їх гомологів, що полягали у відновній рециклізації відповідних ізоксазолін-5-карбоксилатів, одержаних з комерційно доступних речовин.

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Лактами та їх застосування

Лактами – одні з найбільш широко розповсюджених природних сполук серед неароматичних біоактивних гетероциклів [2].

Залежно від кількості атомів у циклі є 3-, 4-, 5-, 6- і 7-членні, або ж α -, β -, γ -, δ -, ϵ -лактами відповідно. Ця номенклатура розміру кільця впливає з того факту, що гідролізований α -лактамі призводить до α -амінокислоти, а β -лактамі — до β -амінокислоти, тощо. Загалом, найбільшу фармацевтичну цінність представляють γ -лактами.

Рацетами – інша назва п'ятичленних лактамів – мають широкий спектр дії, серед них є протиепілептичні препарати [3], ноотропні агенти [4], імуностимулятори [5], інгібітори рецепторів [6,7]. Рацетами також є синтетичними прекурсорами аналогів ГАМК (прегабалін, баклофен, фенібут [8a,b] та ін), представляють інтерес для лікування захворювань центральної нервової системи [2,3,9-12], мозкової недостатності та як активатори пізнання. Разом з тим, рацетами мають низьку токсичність [13], а завдяки застосуванню в таких широких межах, інтерес до них лише зростає.

Одержання функціоналізованих лактамів є надзвичайно важливим як з синтетичної, так і з фармацевтичної точки зору. Однак дійсно яскравих прикладів модифікованих лактамів у сфері медичних досліджень насправді дуже мало. Включаючи найпростіші представники лактамів – піроглютамінову кислоту та її гомологи, фармацевтично відповідними прикладами є функціоналізовані 3-гідроксипіролідони (природного та синтетичного походження), а також азепан-2-они з ацильованими аміно- та гідроксигрупами: телкагепант та ряд бенгамідів (Рис. 1.1). Що стосується δ -лактамів, одним з прикладів яких є заспокійливий засіб метиприлон, їх використання у медицині є відносно рідкісним на даний момент.

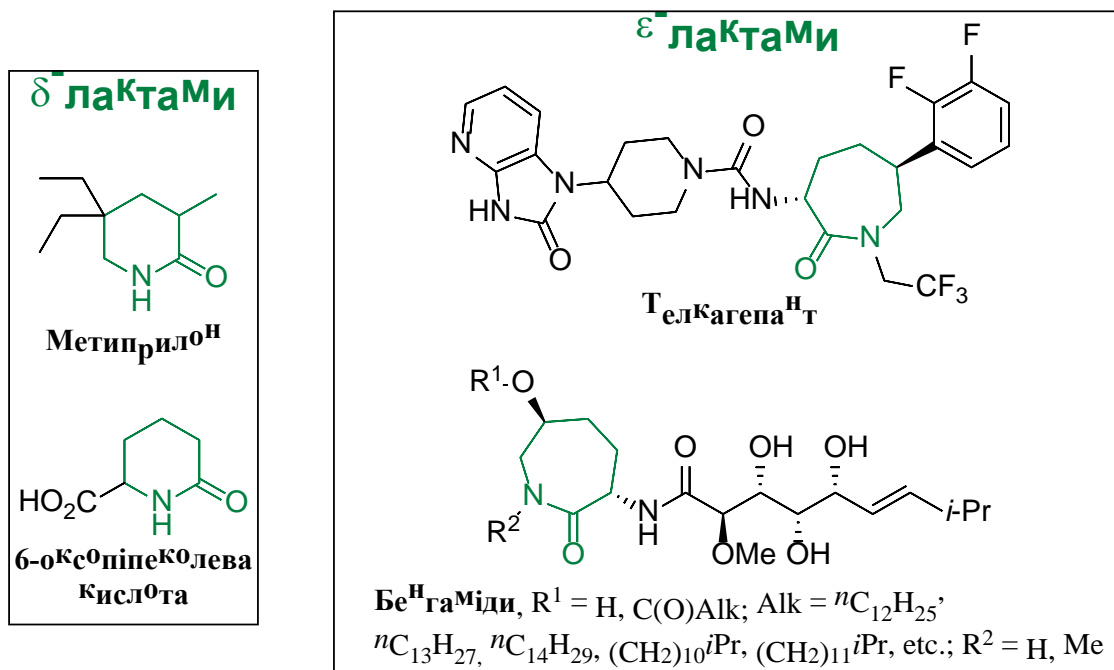
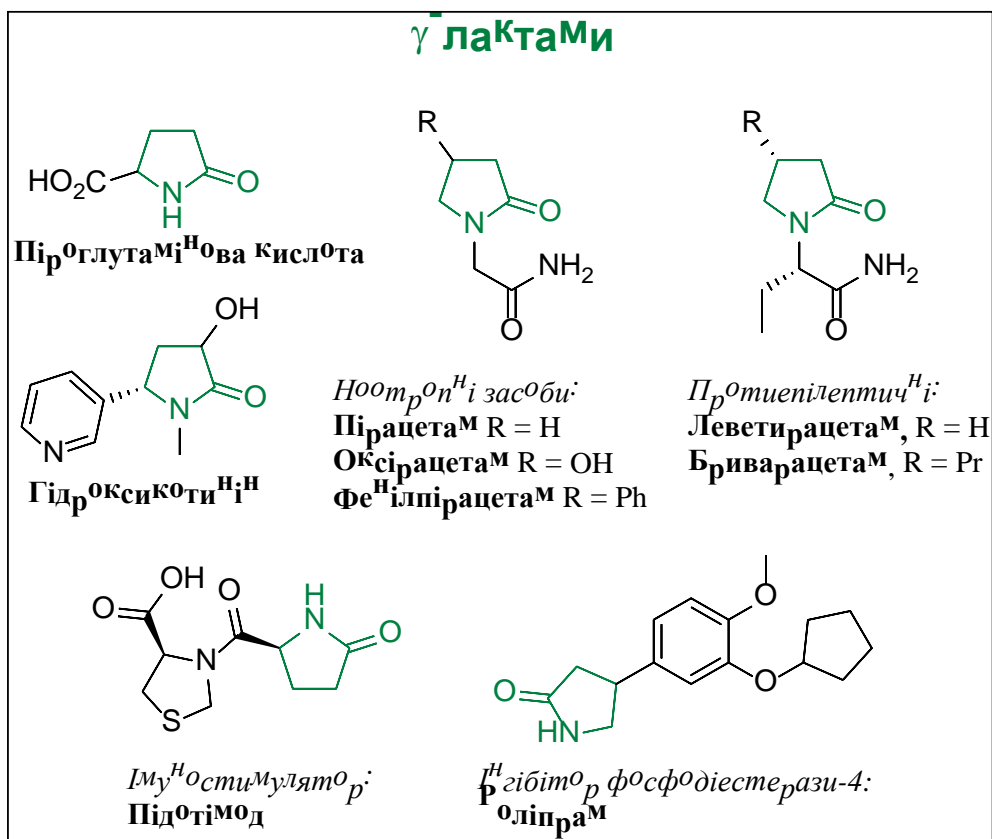


Рис. 1.1 Приклади фармацевтично релевантних 5-, 6- та 7-членних лактамів

1.2 Огляд методів синтезу функціоналізованих лактамів

В літературі описано ряд синтетичних підходів до 3-гідрокси-2-піролідинону – головного ядра та цінного будівельного блоку, починаючи з

γ -бутиролактону, [14] 2-гідрокси-4- фталімідомасляні кислоти [15], з 2-бromo- γ -бутиролактону [16] та з 1-(триметилсіліл)-2- піролідинону [17]. Також був описаний ферментативний синтез, з 4-бензилоксикарбоніламіно-2-оксобутанової кислоти [18].

З іншого боку, цінними є методи отримання функціоналізованих та заміщених лактамів. Серед літературних джерел методи отримання модифікованих 3-гідроксипіролідин-2-онів, які засновані на розриві зв'язку N–O в ізоксазолінах, є особливо цікавими, однак малочисельними.

Одні з існуючих способів полягають у відновних рециклізаціях 3-Ph- або 3-CO₂Et- заміщених ізоксазолін-5-карбоксилатів що здійснюються під дією H₂ в присутності Pd–C [19,20].

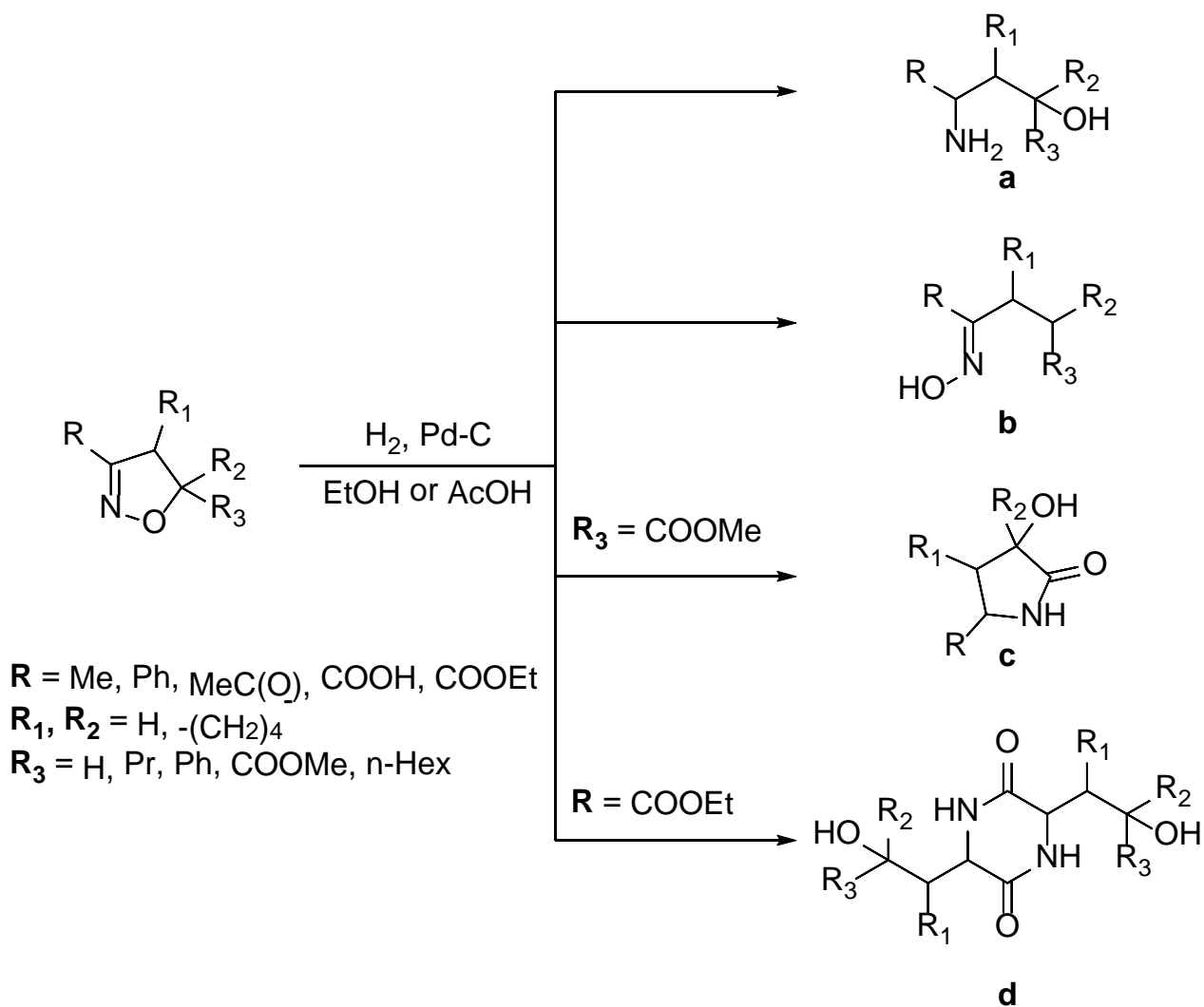


Схема 1.1 Каталітичне відновлення 2-ізоксазолінів

Зокрема, в роботі Серджіо Ауріккіо та Альдо Рікка (Схема 1.1) було відмічено, що каталітичне гідрування 2-ізоксазолінів з ароматичним замісником у положенні 5 відбувається різними шляхами, залежно від замісника в положенні 3: якщо стабілізуюча зв'язок N-O група присутня в положенні 3, відбувається лише розрив зв'язку C-O з подальшим утворенням оксимів виду **b**. Коли ж у 3 або 5 положеннях заходиться складноестерна група (-COOEt), очікувана сполука **a** циклізується у сполуки типу **d** [19].

Описано також одержання з 4,5-дизаміщених 5-карбоксилатів відповідних лактамів з високим енантіомерним надлишком [21,22]. Досліджуючи реакційну здатність C=N зв'язку ізоксазоліна, отриманого реакцією циклоприєднання, Джеффри Джонсону та Мікіко Содеоко під дією $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$ вдалось отримати γ -лактамі з трьома стереоцентрами з високою стереоселективністю (94% ee).

Ізоксазоліни є зручними проміжними речовинами в органічному синтезі. Наявність в їх структурі лабільного зв'язку N-O дає можливість реалізувати протоколи відновлення, які приводять не тільки до таких цінних продуктів, як піролідінони, а й гідроксикетони, аміноспирти та багато інших. В одній з робіт синтетична цінність одержаних сполук була показана у ряді перетворень 3,4,5-тризаміщених ізоксазолінів у важливі проміжні продукти за різних відновних умов. Використовуючи більш жорсткі умови відновлення, а саме гідрування при надлишковому тиску (70 бар) у присутності каталізатора Адамса (PtO_2), було проведено вичерпне відновлення ізоксазолінового фрагмента для отримання гідроксипіролідінону. При гідруванні подвійного зв'язку C=N утворився новий стереоцентр; селективність цього процесу була низькою – діастереомерне співвідношення становило (4,5-цис/4,5-транс) = 1,2 : 1. [23]

В процесі відновлення 3,4,5-тризаміщених ізоксазолінів в аналогічних умовах (PtO_2 за тиску 70 бар, Схема 1.2), описаних Жмуровим та колегами, спостерігалось утворення очікуваних продуктів з виходами більше 80%, однак за інших умов відмічалось утворення побічних продуктів

ретроальдольної реакції, що свідчить про присутність в подібних умовах інтермедиату **A** [24].

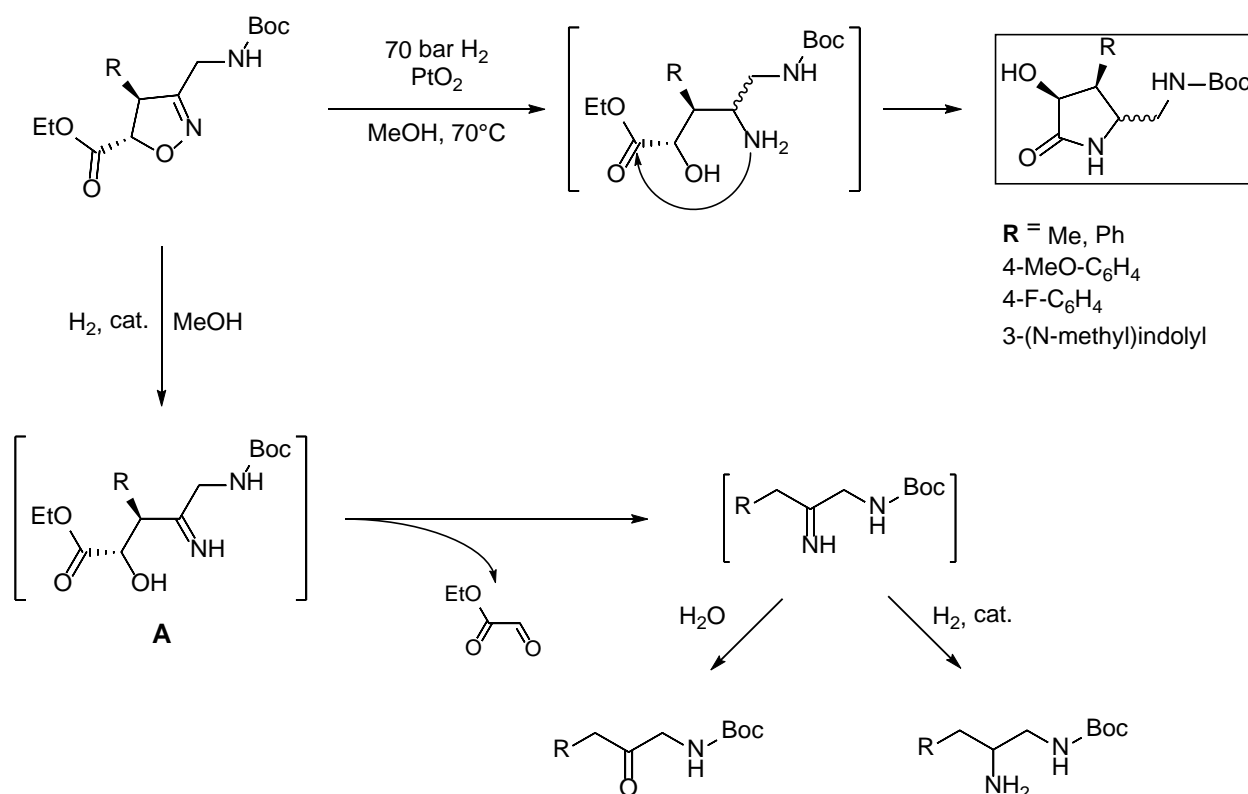


Схема 1.2 Відновлення 3,4,5-тризаміщених ізоксазолінів [24]

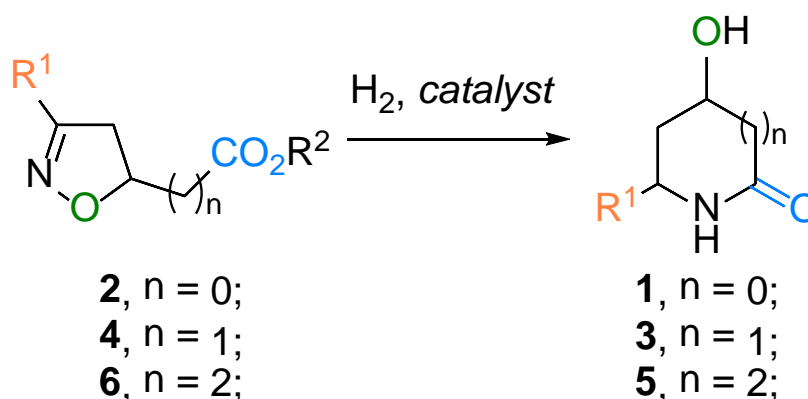
Також відновлення воднем 3,4,5-тризаміщених ізоксазолінів вивчалось в присутності нікеля Ренея (Ni-Ra) [25, 26]. В одній з робіт було відмічено, що на розрив зв'язку C=N в ізоксазоліні безпосередньо впливає характер арильного замісника в третьому положенні C-3. Наприклад, присутність нітрофенільної групи запобігала перебігу розриву кільця та наступного утворення гідроксипіролідинону [26].

Інші споріднені методи включають перетворення ізоксазолін-N-оксидів (в присутності Zn/HCl, MeOH) [27] та гідрування 5-бензоїлзаміщених похідних ізоксазолінів у 2-фенілпіролідин-3-оли (Ni-Ra, H₂, 10 атм.) [28]. Щодо рециклізації вищих гомологів, тобто ізоксазолін-5-ацетатів і пропаноатів, досліджень не проводилось, за винятком роботи групи Майкла Дж. Ештона, де δ-лактон був отриманий як другорядний продукт разом із відповідним ациклічним β-гідроксиестером [29].

1.3 Актуальність роботи

Завдання даної роботи полягає в удосконаленні методів синтезу гідроксипіролідин-2-онів, що містять алкільні, циклоалкільні замісники та додаткові функціональні групи в положенні С-5, шляхом відновної рециклізації 3-заміщених ізоксазолін-5-карбоксилатів. Новизна роботи полягає в отриманні δ - та ϵ -лактамів шляхом відновної рециклізації.

Ключові ізоксазолінові проміжні сполуки **2**, **4**, **6** з складноестерною групою положенні С-5 (Схема 1.3) можна отримати шляхом [3+2] циклоприєднання утворених *in situ* нітрилоксидів та (мет)акрилатів або їх гомологів. Цей підхід має бути оптимальним для отримання цільових сполук [30-35], хоча відомі й інші методи, наприклад [4+1] гетероциклізації нітроалкенів [22, 24, 25, 27, 36-39] або трикомпонентні реакції алкенів, етилдіазаацетату та трет-бутилнітриту [40].



R^1 : **a** = COOEt
b = Ph
c = Me
d = t-Bu

R^2 = Me, Et



Схема 1.3 Синтез гідроксипіролідин-2-онів шляхом відновної рециклізації ізоксазолінів

1.4 Висновки з літературного огляду

Оскільки функціоналізовані та алкілзаміщені лактами, зокрема ті, що містять гідроксильні групи, представляють значну фармакологічну цінність, на даний момент, ефективні та універсальні підходи для їх отримання є бажаними та необхідними.

Згадані функціоналізовані лактами являються привабливими потенційними будівельними блоками, так само, як і продукти їх подальших хімічних перетворень.

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Матеріали та методи

Розчинники було очищені згідно з стандартними процедурами [41]. Вихідні сполуки **7** доступні з комерційних ресурсів. Комерційно доступні каталізатори гідрування попередньо промивали гарячим MeOH, EtOH або THF перед використанням. Температури плавлення вимірювали на автоматизованій системі температури плавлення. Аналітичну ТШХ проводили з використанням пластин силікагелю Silufol-UV254. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю (230–400 меш) як стаціонарної фази. Препаративну флеш-хроматографію проводили на хроматографі з використанням колонок 40 г або 330 г. Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C записували на ЯМР-спектрометрах Bruker 170, Avance та Varian Unity Plus 400, при 600 МГц для протонів, 151 МГц для вуглецю-13 або при 500 МГц для протонів, 126 МГц для вуглецю-13, у розчинах у дейтерохлороформі та дейтеродиметилсульфоксиді. Хімічні зсуви представлені у м.ч. відносно TMS в якості внутрішнього стандарту. Елементні аналізи проводили в лабораторії органічного аналізу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Мас-спектри записували на приладі LCMS (хімічна іонізація (CI)) та приладі GCMS (іонізація електронним ударом (EI)). Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) були записані на мас-спектрометрі LC/MSD TOF.

2.2 Синтез ізоксазолінів

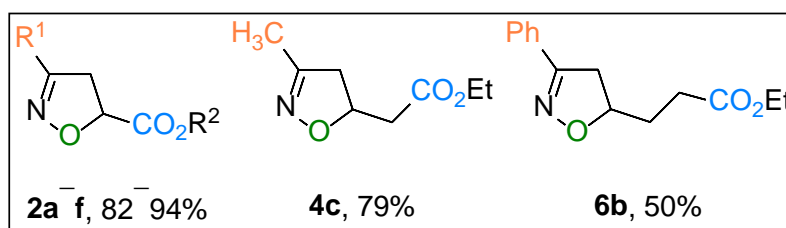
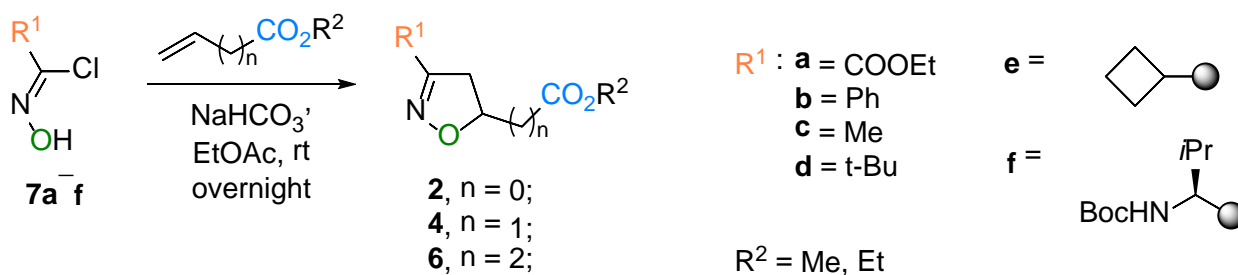


Схема 2.1 Синтез 3-заміщених ізоксазолін 5-карбоксилатів

Загальна процедура 1,3-диполярного циклопрієднання для синтезу ізоксазолінів **2**, **4**, **6** з хлороксимів **7**.

Відповідний галогеноксим **7a-f** (40,2 ммоль) та відповідний алкен (42,2 ммоль, 1,1 екв. активованого алкена (акрилата) або 121 ммоль, 3 екв., етилбут-3-єноата, або пент-4-єноата) розчинили в EtOAc (100 мл) та додали до одержаного гомогенного розчину NaHCO₃ (44,2 ммоль, 1,1 екв.) за інтенсивного перемішування при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом ночі. Завершення реакції контролювали за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії. Отриману суміш профільтрували крізь шар силікагелю і концентрували у вакуумі.

3-Етил 5-метил 4,5-дигідроізоксазол-3,5-дикарбоксилат (**2a**) [19].

Сполука була очищена за допомогою колонкової хроматографії. Отримано 103 г (94% з етил 2-хлоро-2-(гідроксиіміно)ацетата (**7a**, 82.5 г, 0.547 моль)). Безбарвна масляниста речовина.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.18 (дд, *J* = 11.3, 8.0 Гц, 1H), 4.33 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.53 – 3.45 (м, 2H), 1.34 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 169.3, 159.6, 151.1, 79.6, 62.1, 52.8, 37.5, 13.9.

LC/MS (CI): $m/z = 202$ $[M+H]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_8H_{12}NO_5$ 202.0710, знайдено 202.0710; $[M+NH_4]^+$ розраховано для $C_8H_{15}N_2O_5$ 219.0975, знайдено 219.0976; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_8H_{11}NNaO_5$ 224.0529, знайдено 224.0531.

Метил 3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2b).

Сполука була очищена за допомогою колонкової хроматографії. Отримано 1,13 г (92% з N-гідроксибензімідоілхлориду (7b, 933 мг, 6,00 ммоль)). Безбарвна тверда речовина, $T_{пл}$ 75-76 °C.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.73 – 7.67 (м, 2H), 7.50 – 7.43 (м, 3H), 5.29 (дд, $J = 11.7, 6.5$ Гц, 1H), 3.78 (дд, $J = 17.3, 11.8$ Гц, 1H), 3.71 (с, 3H), 3.64 (дд, $J = 17.3, 6.5$ Гц, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 170.5, 156.2, 130.5, 128.9, 128.4, 126.8, 77.5, 52.3, 38.5.

LC/MS (CI): $m/z = 206$ $[M+H]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{11}H_{12}NO_3$ 206.0812, знайдено 206.0820; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_{11}H_{11}NNaO_3$ 228.0631, знайдено 228.0637.

Етил 3-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2c) [36, 42-45].

Сполука була очищена за допомогою колонкової хроматографії. Отримано 71.2 г (90% з N-гідроксиацетимідоілхлориду (7c, 46.8 г, 0.504 моль)). Безбарвна рідина.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4.98 (дд, $J = 11.6, 6.7$ Гц, 1H), 4.13 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.35 – 3.26 (м, 1H), 3.11 (дд, $J = 17.5, 6.7$ Гц, 1H), 1.91 (с, 3H), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ 170.8, 155.6, 77.0, 61.4, 42.5, 14.3, 12.5.

GC/MS (EI): $m/z = 157$ $[M]^+$. Аналітично розраховано для $C_7H_{11}NO_3$: C 53.49; H 7.05; N 8.91. Знайдено: C 53.32; H 7.36; N 8.88.

Метил 3-(трет-бутил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2d) [46, 47].

Сполука була очищена за допомогою колонкової хроматографії. Отримано 191 г (85% з N-гідроксипівалімідоілхлориду (**7d**, 164 г, 1.21 моль). Жовтувата рідина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.97 (дд, $J = 10.4, 7.3$ Гц, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.27 – 3.20 (м, 2H), 1.20 (с, 9H).

GC/MS (EI): $m/z = 185$ $[\text{M}]^+$. Аналітично розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C 58.36; H 8.16; N 7.56. Знайдено: C 58.57; H 8.20; N 7.51.

Етил 3-циклобутил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2e). Вихід 2.21 г (85% з N-гідроксициклобутанкарбімідоілхлориду (**7e**, 1.76 г, 13.1 ммоль)). Безбарвна рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.00 (дд, $J = 11.5, 6.5$ Гц, 1H), 4.13 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.37 – 3.31 (м, 1H), 3.28 – 3.20 (м, 1H), 3.12 (дд, $J = 17.3, 6.5$ Гц, 1H), 2.18 – 2.05 (м, 4H), 2.00 – 1.91 (м, 1H), 1.86 – 1.79 (м, 1H), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170.6, 161.1, 77.2, 61.4, 39.3, 32.4, 26.2, 18.8, 14.3.

LC/MS (CI): $m/z = 198$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 198.1125, знайдено 198.1127; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ 215.1390, знайдено 215.1393; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ 220.0944, знайдено 220.0946.

Етил 3-((S)-1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2f).

Сполука була очищена за допомогою ВЕРХ, отримали суміш діастереомерів у відношенні 1:1. Вихід 710 мг (82% з трет-бутил (S)-(1-хлор-

1-(гідроксиіміно)-3-метилбутан-2-іл)карбамату (**7f**, 691 мг, 2.76 ммоль). Жовтувата масляниста речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.97 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H), 4.96 – 4.73 (м, 1H), 4.44 – 4.27 (м, 1H), 4.21 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.26 – 3.17 (м, 2H), 2.14 – 1.95 (м, 1H), 1.41 (с, 9H), 1.28 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.01 – 0.94 (м, 3H), 0.94 – 0.83 (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170.1 та 170.1, 158.6 та 158.4, 155.6 та 155.5, 79.7 та 79.7, 77.4 та 77.2, 61.8, 53.8 та 53.7, 40.4 та 39.9, 31.0 та 30.9, 28.2, 19.3 та 14.0, 17.5 та 17.1.

LC/MS (CI): $m/z = 215$ $[\text{M}-\text{CO}_2-(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}]^+$, 259 $[\text{M}-(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ 315.1914, знайдено 315.1914; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$ 332.2180, знайдено 332.2179; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 337.1734, знайдено 337.1733.

Етил 2-(3-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)ацетат (**4c**).

Сполуку очищали перегонкою у вакуумі. Вихід 20.0 г (79% з N-гідроксиацетимідоілхлориду (**7c**, 13.8 г, 0.148 моль). Безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 53–55 °C / 1 мбар.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 5.00 – 4.82 (м, 1H), 4.16 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.16 – 3.07 (м, 1H), 2.79 – 2.67 (м, 2H), 2.54 (ддд, $J = 15.8, 7.6, 2.5$ Гц, 1H), 1.99 (с, 3H), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.0, 155.2, 75.9, 60.5, 43.6, 39.6, 14.0, 12.9.

LC/MS (CI): $m/z = 172$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналітично розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 56.13; H 7.65; N 8.18. Знайдено: C 55.89; H 7.50; N 7.89.

Етил 3-(3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)пропаноат (**6b**). Сполука була очищена за допомогою ВЕРХ. Вихід 11.5 г (50% з N-

гідроксибензімідоілхлориду (**7b**, 14.4 г, 93.1 ммоль)). Безбарвна рідина, яка кристалізується з часом у безбарвні кристали.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.72 – 7.63 (м, 2H), 7.46 – 7.37 (м, 3H), 4.86 – 4.77 (м, 1H), 4.16 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.46 (дд, $J = 16.5, 10.4$ Гц, 1H), 3.02 (дд, $J = 16.5, 7.4$ Гц, 1H), 2.53 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.03 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.9, 156.4, 130.0, 129.6, 128.7, 126.6, 80.0, 60.5, 40.0, 30.4, 30.2, 14.2.

LC/MS (CI): $m/z = 248$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналітично розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C 68.00; H 6.93; N 5.66. Знайдено: C 67.95; H 6.72; N 5.89.

2.3 Відновна рециклізація ізоксазолінів

2.3.1 Оптимізація умов відновної рециклізації

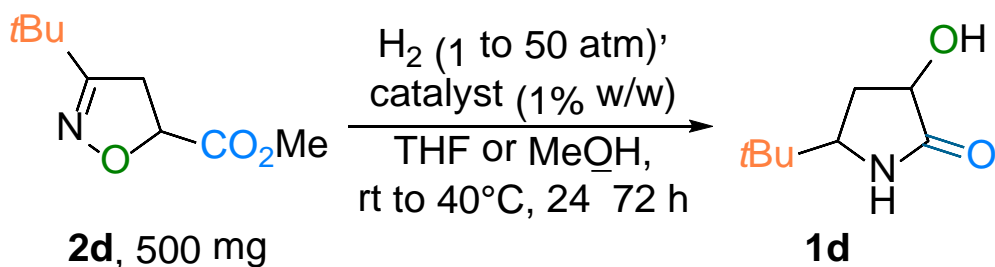


Схема 2.2 Відновна рециклізація модельного ізоксазоліну **2d**

Загальна процедура гідрування ізоксазолінів **2**.

У віалу на 40 мл завантажили магнітну мішалку, потім метил 3-(трет-бутил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (**2d**, 500 мг, 2.70 ммоль), каталізатор гідрування (1% за масою: 50 мг 10% Pd-C, 25 мг 20% Pd(OH)₂-C або 100 мг 5% Pt-C), після чого було додано розчинник (5 мл, THF або MeOH). Реакційну суміш гідрували H_2 (1 атм) за допомогою гумової кульки при кімнатній температурі протягом 24 - 72 год. Завершення реакції контролювали за допомогою ^1H ЯМР.

2.3.2 Синтез лактамів 1 з ізоксазолінів 2

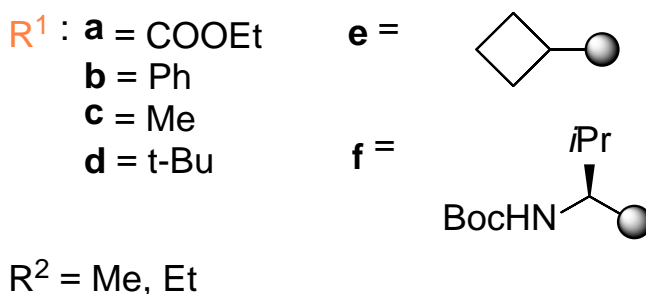
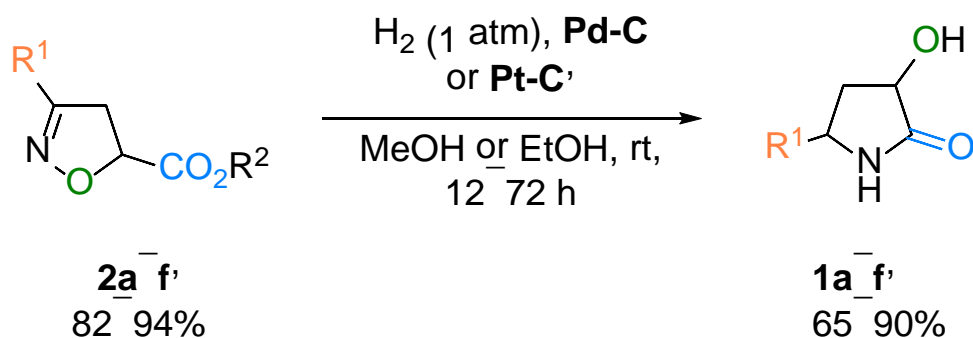


Схема 2.3 Синтез п'ятичленних гідроксилактамів 1

Процедура гідрування ізоксазолінів. Умови відновлення сполук **2a**–**2c**, **2e**, **2f** обрані з огляду на найкращі результати гідрування для сполуки **2d**, а саме: 1500 об/хв, 1 атм, 48 год, кімнатна температура, в якості каталізатора – Pd-C (10%), реакції проводились у метанолі.

Для сполук **2a**, **2c**, **2e** умови відновлення були скориговані: в якості каталізатора – Pt-C (5%), час реакції склав 5-7 діб.

Етил 4-гідрокси-5-оксопіролідин-2-карбоксилат (**1a**).

Вихід 775 мг (90% з **2a** (1.00 г, 4.97 ммоль)).

Спектральні та фізичні дані співпадають з аналогічними, описаними в літературі [19].

3-Гідрокси-5-фенілпіролідин-2-он (**1b**).

Сполуку отримали у вигляді приблизно 1:1 суміші *цис*-**1b** і *транс*-**1b** діастереомерів (суміш з близьким до 1:1 співвідношенням також була описана раніше [19]), речовина була очищена за допомогою ВЕРХ, отримали

суміш діастереомерів у відношенні 2:1 *цис-1b* і *транс-1b* відповідно. Вихід 604 мг (70% з **2b** (1.00 г, 4.88 ммоль)). Безбарвна тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.26 (с, 0.33H) та 8.18 (с, 0.67H), 7.41 – 7.22 (м, 5H), 5.55 (д, $J = 5.4$ Гц, 0.33H) та 5.50 (д, $J = 6.0$ Гц, 0.67H), 4.69 (дд, $J = 8.0, 4.2$ Гц, 0.33H) та 4.48 (дд, $J = 9.1, 6.2$ Гц, 0.67H), 4.24 – 4.06 (м, 1H), 2.72 (ддд, $J = 12.2, 8.0, 6.2$ Гц, 0.67H) та 2.32 – 2.22 (м, 0.33H), 2.12 – 2.03 (м, 0.33H) та 1.54 (дт, $J = 12.2, 9.1$ Гц, 0.67H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) для *цис-1b* (мажорний продукт): δ 176.6, 142.9, 128.5, 127.4, 126.0, 69.1, 52.8, 40.9; для *транс-1b* (мінорний продукт): δ 176.6, 143.5, 128.5, 127.2, 125.7, 67.9, 53.9.

LC/MS (CI): $m/z = 178$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 178.0863, знайдено 178.0852; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NNaO}_2$ 200.0682, знайдено 200.0678.

3-Гідрокси-5-метилпіролідин-2-он (**1c**).

Сполуку отримали у вигляді приблизно 1:1 суміші *цис-1c* і *транс-1c* діастереомерів, речовина була очищена за допомогою ВЕРХ. Перша фракція (368 мг, 41% з **2c** (1.24 г, 7.90 ммоль)) отримана в ході хроматографії містила *цис-1c* і *транс-1c* ізомери у співвідношенні 10:1. Безбарвна тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.74 (с, 1H), 5.33 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.02 (ддд, $J = 9.6, 8.1, 5.6$ Гц, 1H), 3.48 – 3.36 (м, 1H), 2.41 (ддд, $J = 12.2, 8.0, 5.9$ Гц, 1H), 1.27 (ддд, $J = 12.1, 9.7, 8.6$ Гц, 1H), 1.09 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 116.0706, знайдено 116.0710.

Друга фракція (314 мг, 35% з **2c** (1.24 г, 7.90 ммоль)) містила *цис-1c* і *транс-1c* ізомери у співвідношенні 1:10. Безбарвна тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.81 (с, 1H), 5.41 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 4.10 – 4.02 (м, 1H), 3.58 (тт, $J = 10.6, 5.3$ Гц, 1H), 1.91 (дт, $J = 13.5, 6.9$ Гц, 1H), 1.82 (ддд, $J = 12.9, 7.8, 3.9$ Гц, 1H), 1.05 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) для *цис-1c*: δ 176.7, 69.8, 45.3, 39.7, 22.5; для *транс-1c*: δ 176.5, 68.7, 46.4, 38.4, 22.8.

LC/MS (CI): $m/z = 116$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 116.0706, знайдено 116.0707.

5-трет-бутил-3-гідроксипіролідин-2-он (1d).

Метил 3-(трет-бутил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (**2d**, 165 г, 0.891 моль) розчинили в метанолі (1.65 л) та додали Pd-C (10%, 16.5 г). Колбу дегазували та задули H_2 (1 атм.), реакційна суміш інтенсивно перемішувалась 120 годин. Проходження реакції контролювали за ^1H ЯМР, після чого реакційна суміш була випарувана досуха у вакуумі. Залишок був очищений перекристалізацією з CCl_4 та отримано першу порцію **1d** (78.1 г, 56%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.93 (с, 0.7H) та 7.85 (с, 0.3H), 5.44 – 5.26 (м, 1H), 4.07 – 4.00 (м, 0.3H) та 4.00 – 3.90 (м, 0.7H), 3.26 – 3.17 (м, 0.7H) та 3.09 (ддд, $J = 8.7, 6.0, 2.3$ Гц, 0.3H), 2.18 (дтд, $J = 12.2, 5.9, 3.1$ Гц, 0.3H) та 2.13 – 2.00 (м, 0.7H), 1.83 – 1.61 (м, 0.7H) та 1.38 (дтд, $J = 11.9, 9.5, 2.2$ Гц, 0.3H), 0.81 (д, $J = 2.2$ Гц, 2.7H) та 0.78 (д, $J = 2.2$ Гц, 6.3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) для *цис-1d*: δ 177.5, 69.5, 58.9, 34.1, 32.3, 25.8; для *транс-1d*: δ 177.4, 68.7, 60.5, 32.8, 32.8, 25.7.

LC/MS (CI): $m/z = 158$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 158.1176, знайдено 158.1184. Друга фракція (35.4 г, 25% з **2d** (165 г, 0.891 моль)), одержана після багаторазової кристалізації містила суміш *цис-1d* та *транс-1d* у співвідношенні 1:4. Обидві фракції – тверда безбарвна речовина.

5-Циклобутил-3-гідроксипіролідин-2-он (1e).

Сполуку отримали у вигляді приблизно 1:2 суміші *цис-1e* і *транс-1e* діастереомерів, речовина була очищена за допомогою ВЕРХ, отримали суміш

з відношенням *цис-1e* і *транс-1e* – 1:2 відповідно. Вихід 1.03 г (71% з **2e** (1.84 г, 9.35 ммоль)). Безбарвна тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.01 (с, 0.67H) та 7.91 (с, 0.33H), 5.37 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 3.99 (дт, $J = 12.7, 6.1$ Гц, 1H), 3.41 (д, $J = 6.7$ Гц, 0.67H) та 3.32 (кв, $J = 7.1$ Гц, 0.33H) та 2.33 – 2.16 (м, 1.33H) та 1.93 – 1.58 (м, 7.33H) та 1.24 – 1.17 (м, 0.33H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) для *цис-1e* (мінорний продукт): δ 177.2, 69.4, 53.7, 40.3, 34.5, 24.1, 24.1, 17.7; для *транс-1e* (мажорний продукт): δ 177.1, 68.3, 54.7, 40.7, 34.7, 24.0, 23.4, 17.9.

LC/MS (CI): $m/z = 156$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 156.1019, знайдено 156.1020. Інша незначна фракція (54.0 мг, 4%) продукту містила 1:4 суміш *цис-1e* і *транс-1e* продукту.

транс-трет-Бутил ((1S)-1-(4-гідрокси-5-оксопіролідин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамат (транс-1f).

Початково сполуку отримали як суміш 1:3 *цис-1f* і *транс-1f* діастереомерів, речовина була очищена за допомогою ВЕРХ, отримали чистий *транс-1f* з виходом 777 мг (65% за **2f**). Безбарвна склоподібна тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.73 (с, 1H), 6.60 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H), 5.35 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.03 (тд, $J = 8.0, 5.3$ Гц, 1H), 3.47 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.17 (дт, $J = 9.8, 6.3$ Гц, 1H), 2.10 (ддд, $J = 13.0, 8.2, 2.2$ Гц, 1H), 1.71 (дтд, $J = 13.2, 7.6, 6.7, 4.0$ Гц, 2H), 1.36 (с, 9H), 0.80 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.77 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 176.9, 156.7, 78.0, 68.0, 59.1, 51.8, 32.5, 28.9, 28.7, 20.5, 18.0.

LC/MS (CI): $m/z = 217$ $[\text{M}-(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}]^+$, 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ 273.1809, знайдено 273.1812.

2.3.3 Синтез 6 та 7-членних лактамів

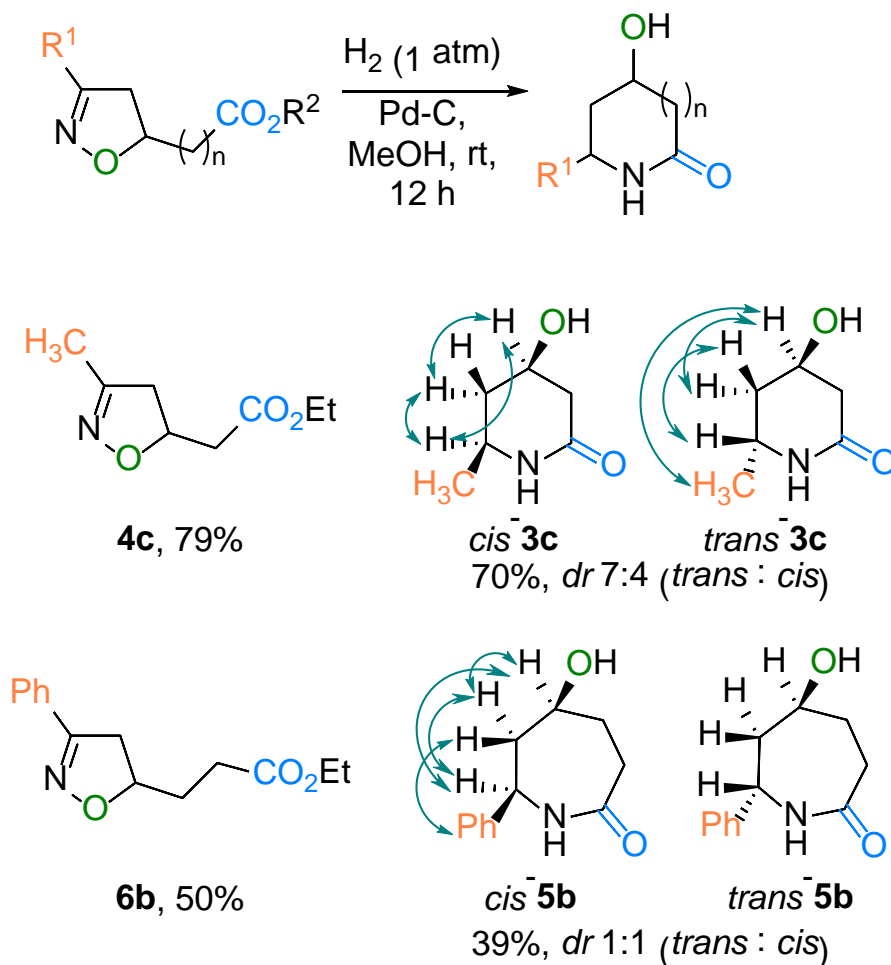


Схема 2.4 Синтез шести- і семичленних гідроксилактамів **7** і **8**
(показані відносні конфігурації)

Процедура гідрування ізоксазолінів. Умови відновлення сполук **4c**, **6b** обрані з огляду на найкращі результати гідрування для сполуки **2d**, а саме: 1500 об/хв, 1 атм, 12 год, кімнатна температура, в якості каталізатора – Pd-C (10%), реакції проводились у метанолі.

4-Гідрокси-6-метилпіперидин-2-он (**3c**).

Сполуку отримали як суміш 4:7 *цис*-**3c** і *транс*-**3c** діастереомерів, речовина була очищена за допомогою ВЕРХ, отримали чистий *цис*-**3c** (176 мг, 24% з **4c** (973 мг, 5.69 ммоль)). Безбарвна склоподібна тверда речовина.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 7.44 (с, 1H), 5.27 – 4.53 (м, 1H), 3.84 – 3.67 (м, 1H), 3.31 – 3.25 (м, 1H), 2.33 (ддд, $J = 16.7, 5.6, 2.2$ Гц, 1H), 2.03 – 1.80 (м, 2H), 1.15 – 1.08 (м, 1H), 1.06 (дд, $J = 6.3, 1.6$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170.4, 64.2, 45.5, 41.6, 40.9, 22.7.

LC/MS (CI): $m/z = 130$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 130.0863, знайдено 130.0862; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_2$ 152.0682, знайдено 152.0677; $[\text{2M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ 259.1652, знайдено 259.1652; $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 405.1785, знайдено 405.1776.

Інша фракція (338 мг, 46% з **4c** (973 мг, 5.69 ммоль)) містила чистий *транс-3c*. Безбарвна склоподібна тверда речовина.

^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.40 (с, 1H), 4.25 (с, 1H), 4.04 – 3.97 (м, 1H), 3.56 (тт, $J = 11.7, 5.5$ Гц, 1H), 2.26 (дд, $J = 17.3, 4.3$ Гц, 1H), 2.08 – 1.95 (м, 1H), 1.73 (дт, $J = 11.8, 5.0$ Гц, 1H), 1.32 (ддд, $J = 12.7, 9.9, 2.1$ Гц, 1H), 1.05 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170.5, 62.7, 43.6, 40.2, 37.5, 22.8.

LC/MS (CI): $m/z = 130$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналітично розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$: С 55.80; Н 8.58; N 10.84. Знайдено: С 56.05; Н 8.25; N 11.06.

5-Гідрокси-7-фенілазепан-2-он (**5b**).

Початково сполуку отримали як суміш 1:1 *цис-5b* і *транс-5b* діастереомерів, речовина була очищена за допомогою ВЕРХ, отримали фракцію (442 мг, 39% з **6b** (1.37 г, 5.53 ммоль)), що містила чистий *цис-5b* діастереомер. Безбарвна тверда речовина, $T_{\text{пл}}$ 108–110 °С.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7.32 – 7.28 (м, 2H), 7.27 – 7.24 (м, 1H), 7.23 – 7.19 (м, 2H), 5.89 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 4.28 (дд, $J = 10.7, 4.0$ Гц, 1H), 3.84 (с, 1H), 3.74 (тт, $J = 11.0, 4.1$ Гц, 1H), 2.87 (с, 1H), 2.42 – 2.34 (м, 2H), 2.08 – 2.00 (м, 1H), 1.81 (дт, $J = 13.5, 10.9$ Гц, 1H), 1.52 (ддт, $J = 14.0, 9.4, 6.0$ Гц, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.57 – 7.31 (м, 4H), 7.31 – 7.27 (м, 1H), 7.27 – 7.12 (м, 1H), 4.90 – 4.71 (м, 1H), 3.08 (тт, $J = 6.5, 3.3$ Гц, 1H), 2.82 – 2.72 (м, 1H), 2.21 (ддт, $J = 11.6, 6.0, 3.0$ Гц, 1H), 1.89 (дд, $J = 14.0, 9.2$ Гц, 1H), 1.73 – 1.59 (м, 2H), 1.58 – 1.43 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 176.3, 141.3, 129.2, 128.4, 126.4, 72.2, 54.5, 45.5, 31.8, 31.6.

^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176.6, 142.7, 128.9, 127.4, 127.0, 51.1, 47.5, 43.9, 31.5, 31.0.

LC/MS (CI): $m/z = 206$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 206.1176, знайдено 206.1181; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ 228.0995, знайдено 228.0995; $[2\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ 411.2278, знайдено 411.2277; $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 433.2098, знайдено 433.2092.

2.5 Синтез функціоналізованих піролідонів

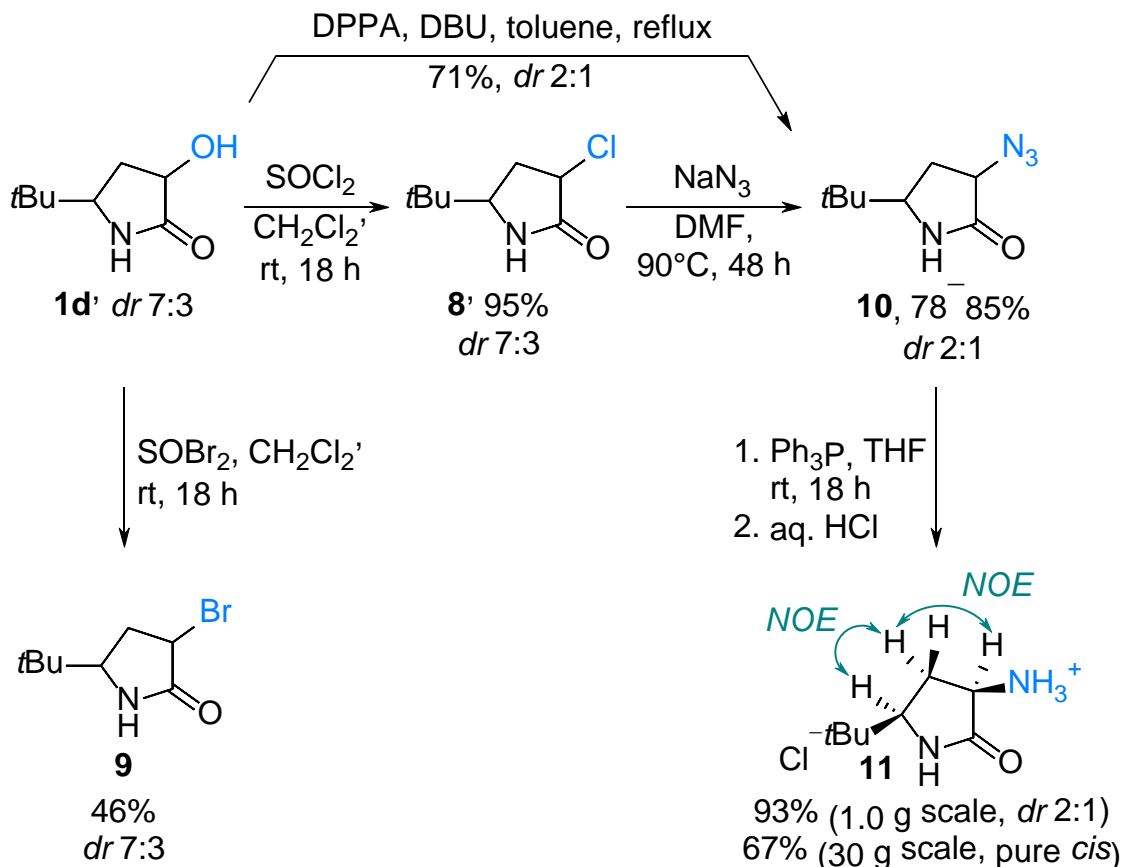


Схема 2.5 Синтез функціоналізованих піролідонів **8-11** (показані відносні конфігурації)

5-(трет-бутил)-3-хлорпіролідин-2-он (**8**).

SOCl_2 (32.6 мл, 53.5 г, 0.450 моль) обережно додавали по краплям до розчину 5-(трет-бутил)-3-гідроксипіролідин-2-ону (**1d**, 35.4 г, 0.225 моль) в CH_2Cl_2 (700 мл) при кімнатній температурі. Отримана суміш перемішувалась ніч, завершення реакції контролювали за ^1H ЯМР (приблизно 18 год). Після чого реакційна суміш концентрувалась у вакуумі, залишок кристалізували з CCl_4 (200 мл) та отримали 32.4 г продукту із задовільною для наступних перетворень чистотою. Після багаторазової кристалізації був отриманий аналітичний зразок чистого діастереомера *цис*-**8**. Безбарвна тверда речовина, $T_{\text{пл}}$ 154–155 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.63 (с, 1H), 4.46 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.39 (дд, $J = 8.1, 6.8$ Гц, 1H), 2.68 (ддд, $J = 13.7, 9.0, 6.8$ Гц, 1H), 2.00 (дт, $J = 13.6, 8.6$ Гц, 1H), 0.93 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 173.0, 61.0, 54.1, 33.3, 32.5, 24.9.

LC/MS (CI): $m/z = 174 / 176$ [M-H]⁻. Аналітично розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO}$: C 54.7; H 8.03; N 7.97; Cl 20.18. Знайдено: C 54.60; H 7.94; N 8.18; Cl 20.04.

3-Бром-5-(трет-бутил)піролідин-2-он (9).

SOBr_2 (2.95 мл, 7.93 г, 38.2 ммоль) обережно додавали по краплям до розчину 5-(трет-бутил)-3-гідроксипіролідин-2-он (**1g**, 5.00 г, 31.8 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) при кімнатній температурі. Отримана суміш перемішувалась ніч, завершення реакції контролювали за ^1H ЯМР (приблизно 18 год). Після чого реакційна суміш концентрувалась у вакуумі, залишок розчинили в EtOAc (50 мл), промили насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , профільтрували через шар силікагелю та випарували досуха у вакуумі. Примітка: Вихід продукту був помірним, імовірно, через частковий гідроліз лактамного кільця з утворенням *in situ* HBr , який випаровувався з реакційної суміші неповністю. Залишок кристалізували з CCl_4 (25 мл), отримали суміш *цис-9* та *транс-9* діастереомерів зі співвідношенням приблизно 7:3. Вихід 3.20 г (46%). Жовтувата речовина.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (с, 0.7H) та 8.31 (с, 0.3H), 4.72 (тд, $J = 8.9, 2.0$ Гц, 0.3H) та 4.50 (дт, $J = 7.2, 2.1$ Гц, 0.7H), 3.39 (тд, $J = 7.0, 6.2, 1.8$ Гц, 0.7H) та 3.34 – 3.31 (м, 0.3H), 2.71 – 2.64 (м, 0.3H) та 2.33 – 2.26 (м, 0.7H), 2.17 – 2.09 (м, 0.7H) та 1.90 (дт, $J = 13.7, 8.2$ Гц, 0.3H), 0.82 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) для *цис-9* (мажорний продукт): δ 173.0, 61.9, 47.1, 34.4, 32.9, 25.8; для *транс-22* (мінорний продукт): δ 172.6, 62.0, 45.9, 34.3, 33.2, 25.6.

LC/MS (CI): $m/z = 220 / 222$ [M+H]⁺.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BrNO}$ 220.0332 / 222.0311, знайдено 220.0335 / 222.0317; [M+ NH_4]⁺ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}$ 237.0597 / 239.0577, знайдено 237.0601 / 239.0581; [M+Na]⁺

розраховано для $C_8H_{14}BrNNaO$ 242.0151 / 244.0131; знайдено 242.0151 / 244.0131.

3-Азидо-5-(трет-бутил)піролідин-2-он (10).

5-(*трет*-бутил)-3-гідроксипіролідин-2-он (**1d**, 62.6 г, 0.398 моль) розчинили в толуолі (1.0 л) за кімнатної температури, після чого DBU (65.4 мл, 0.438 моль) та DPPA (90.0 мл, 115 г, 0.418 моль) було додано за кімнатної температури і отримана суміш кип'ятилась ніч. Завершення реакції контролювали за 1H ЯМР. Після чого реакційну суміш охолодили, розбавили EtOAc (1.5 л), промили холодним насиченим водним розчином K_2CO_3 (3 × 400 мл), H_2O (400 мл), насиченим водним розчином кухонної солі (400 мл), сушили сульфатом натрію, профільтрували крізь тонкий шар силікагелю та випарували у вакуумі. Аморфний залишок профільтрували та промили гексаном на фільтрі, щоб отримати 34.2 г **10** (48% вихід). Фільтрат випарували у вакуумі, залишок було очищено за допомогою колонної хроматографії. В результаті цього було отримано ще одну порцію продукту **10** (17.1 г, 23%). Сумарний вихід 51.3 г (71%). Жовтувата тверда речовина.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.93 (с, 0.33H) та 6.90 (с, 0.67H), 4.20 – 4.03 (м, 1H), 3.40 (дд, $J = 8.2, 4.5$ Гц, 0.67H) та 3.31 (дд, $J = 8.6, 6.5$ Гц, 0.33H), 2.43 – 2.30 (м, 0.33H) та 2.15 (ддд, $J = 13.6, 8.7, 4.4$ Гц, 0.67H), 2.02 – 1.79 (м, 0.67H) та 1.70 – 1.56 (м, 0.33H), 0.88 (с, 3H), 0.87 (с, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) для *цис*-**10** (мажорний продукт, 34.2 г): δ 173.8, 61.2, 58.7, 33.4, 28.7, 24.9; для *транс*-**10** (мінорний продукт, 17.1 г з фільтрату): δ 173.8, 60.2, 59.1, 32.5, 29.0, 24.8.

LC/MS (CI): $m/z = 231 [M+H]^+$. Аналітично розраховано для $C_8H_{14}N_4O$: C 52.73; H 7.74; N 30.75. Знайдено: C 53.05; H 7.82; N 30.82.

***цис*-5-(трет-бутил)-2-оксопіролідин-3-аміній хлорид (11).**

3-Азидо-5-(трет-бутил)піролідин-2-он (**10**, 37.0 г, 0.203 моль) розчинили в THF (740 мл) за кімнатної температури, після чого порційно при

інтенсивному перемішування додали Ph_3P (58.6 г, 0.233 моль). Реакційна суміш перемішувалась ніч за кімнатної температури, після чого додали H_2O (5.48 мл, 0.305 моль). Суміш перемішувалась 1 годину, після чого її випарували досуха у вакуумі. Твердий залишок розчинили в 10% водному розчині HCl (500 мл), промили CH_2Cl_2 (4×200 мл). Водний шар відокремили та випарували у вакуумі досуха і отримали 26.1 г **11** (67%). Безбарвна тверда речовина, $T_{\text{пл.}}$ 257–259 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.67 (с, 3H), 8.43 (с, 1H), 3.98 – 3.80 (м, 1H), 3.30 (дд, $J = 9.7, 5.6$ Гц, 1H), 2.25 (ддд, $J = 12.0, 8.4, 5.7$ Гц, 1H), 1.82 – 1.56 (м, 1H), 0.84 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172.3, 60.5, 50.8, 32.8, 28.7, 25.8.

LC/MS = 157 $[\text{M-HCl+H}]^+$. Аналітично розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$: C 49.87; H 8.89; N 14.54; Cl 18.4. Знайдено: C 49.68; H 9.11; N 14.5; Cl 18.22.

РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1 Одержання та оптимізація умов відновлення ізоксазолінів

Вихідні ізоксазоліни були одержані легкодоступним способом через [3+2] циклоприєднання хлороксимів та акрилатів (та їх гомологів) в присутності NaHCO_3 в EtOAc з хорошими виходами (Схема 2.1) [30,48,49].

Ретельного підбору умов вимагав наступний етап перетворень – каталітичне гідрування. Для оптимізації обрали *t*-Bu-заміщений ізоксазолін карбоксилат **2d**. Варіювались такі параметри гідрування як каталізатори, розчинники, температура, тиск, інтенсивність перемішування та час реакції.

Перш з все було встановлено, що Метанол є оптимальним розчинником, оскільки продукти **1** обмежено розчинні в апротонних розчинниках, а відновлення у Тетрагідрофурані дали лише слідові кількості продукту (Табл. 3.1, записи 1-3). За таких же умов (800 об/хв, 1 атм, к.т., 24 год) перетворення **2d** в **1d** було більш успішним у випадку Pd-C (вихід 26%, запис 4) та $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (вихід 20%, запис 5). Варто відмітити, що нижча активність Pt-C спостерігалась в усіх експериментах, також у більшості випадків саме Pd-C забезпечував найповніше перетворення **2d** в **1d**.

Збільшення часу реакції до 48 год призвело до майже подвійного зростання виходу (записи 7, 8), однак вже за 72 години конверсія підвищилась незначно (записи 10, 11). Гідрування в автоклаві проводилось за тиску 50 атм в присутності Pd-C, за кімнатної температури протягом 24 год (запис 13), що сприяло підвищенню конверсії **1d** з 26% (запис 4) до 47% (запис 13). Тож ефект тиску виявився подібним до ефекту збільшення часу реакції (запис 7) і був менш зручним, оскільки вимагав спеціальних навиків роботи з реакторами високого тиску. Тому наступні експерименти проводили за стандартного тиску (1 атм).

Таблиця 3.1 Оптимізація умов реакції для модельного ізоксазоліну **2d**

№	об/хв [a]	P, атм.	Час, год	t, °C	Каталізатор ^[b]	Розчинник	Вихід, % ^[c]	dr ^[d]
1					Pd	THF	2	5:1
2	800	1	24	rt	Pd(OH) ₂	THF	2	7:2
3					Pt	THF	1	4:1
4					Pd	MeOH	26	7:2
5	800	1	24	rt	Pd(OH) ₂	MeOH	20	2:1
6					Pt	MeOH	3	5:1
7					Pd	MeOH	47	7:2
8	800	1	48	rt	Pd(OH) ₂	MeOH	28	2:1
9					Pt	MeOH	8	7:2
10					Pd	MeOH	59	2:1
11	800	1	72	rt	Pd(OH) ₂	MeOH	29	2:1
12					Pt	MeOH	13	7:2
13	800	50	24	rt	Pd	MeOH	47	2:1
14					Pd	MeOH	94	7:2
15	1500	1	24	rt	Pd(OH) ₂	MeOH	96	7:2
16					Pt	MeOH	29	7:2
17					Pd	MeOH	100	7:2
18	1500	1	48	rt	Pd(OH) ₂	MeOH	99	7:2
19					Pt	MeOH	49	7:2

20					Pd	MeOH	100	3:1
21	1500	1	24	40 °C	Pd(OH) ₂	MeOH	98	3:1
22					Pt	MeOH	43	5:1
23					Pd	MeOH	100	3:1
24	1500	1	48	40 °C	Pd(OH) ₂	MeOH	99	7:2
25					Pt	MeOH	87	7:2

^[a] об/хв – швидкість перемішування, обертів за хвилину; ^[b] 10%, 20% і 5% на вугіллі для Pd, Pd(OH)₂ і Pt відповідно; ^[c] вихід **1d** за спектрами ЯМР ¹H; окрім **1d**, спостерігався лише непрореагований **2d**; ^[d] співвідношення *транс:цис*

Варто зазначити, що через природу продукту і його суттєве осадження в ході реакції, а також важливість площі поверхні контакту в даному гетерогенному процесі, інтенсивність перемішування виявилась вирішальним фактором. Значний позитивний вплив на конверсію **2d** в **1d** мало збільшення швидкості обертів з 800 об/хв до 1500 об/хв.

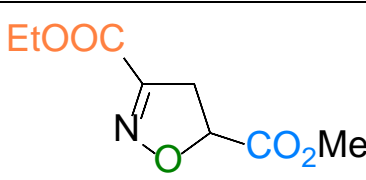
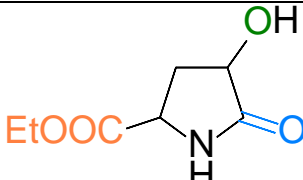
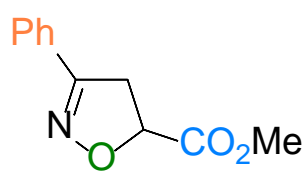
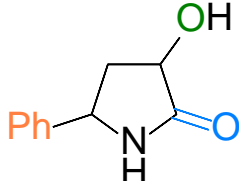
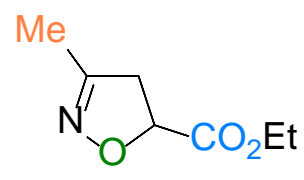
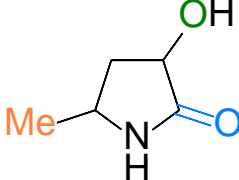
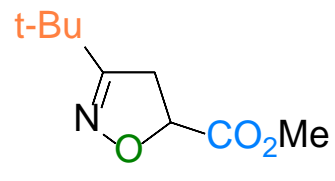
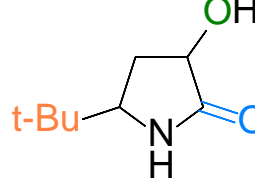
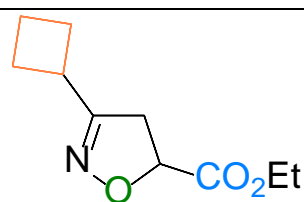
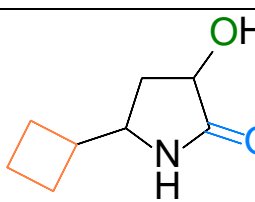
Найкращі результати були отримані за тиску 1 атм H₂ при кімнатній температурі протягом 48 год, при перемішуванні зі швидкістю 1500 об/хв: 100% і 99% конверсії досягнуто для Pd-C і Pd(OH)₂-C відповідно (записи 17 і 18). Підвищення температури до 40 °C було продуктивним у випадку Pt-C: вихід **1d** збільшився з 43% (запис 22) до 87% (запис 25).

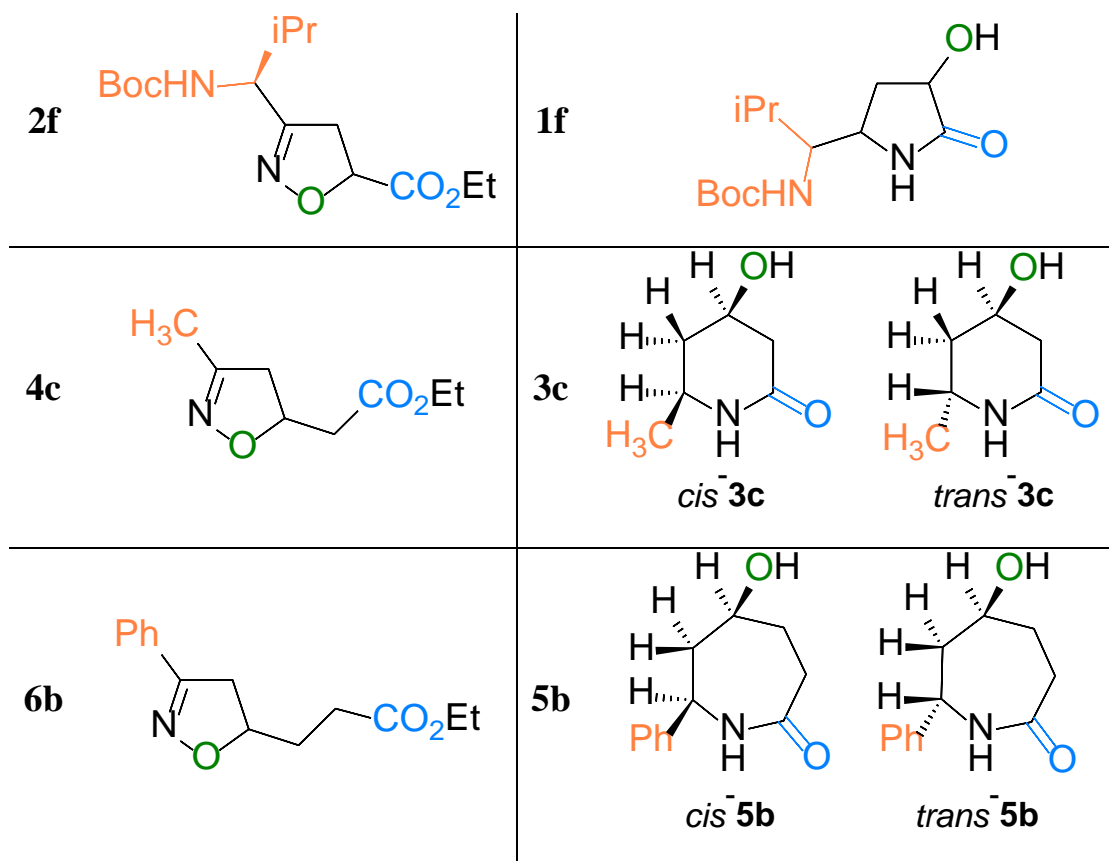
Утворення γ -аміно- α -гідроксиестеру за умов всіх вище описаних експериментів не спостерігалось; в реакційних сумішах крім продукту **1d** детектувалась лише вихідна сполука **2d** (¹H, ЯМР). Це пов'язано з тим, що циклізація в лактам **1d**, вірогідно, відбувається одразу після відновлення.

3.2 Застосування та обмеження

Щодо вивчення сфери застосування та обмежень запропонованих умов (Табл. 3.2, Табл. 3.3), було виявлено, що оптимізований метод (Табл. 3.1 запис 17) працює і для аналогів трет-бутил заміщеного ізоксазоліну, а саме карбокси етильного **2a** і феніл-заміщеного **2b**. Піролідони **1a** та **1b** були отримані з виходом 84% та 70% відповідно. Метод також виявився придатним для гомологів ізоксазолінів **2** – сполук **4c** та **6b**, з яких отримали відповідні чисті *цис*- та *транс*-лактами **3c** (70%) і **5b** (39%).

Таблиця 3.2 Відновна рециклізація ізоксазолінів

Ізоксазолін	Лактам
<p>2a</p> 	<p>1a</p> 
<p>2b</p> 	<p>1b</p> 
<p>2c</p> 	<p>1c</p> 
<p>2d</p> 	<p>1d</p> 
<p>2e</p> 	<p>1e</p> 



Однак у випадку 5-метильної похідної **2c** утворювались складні суміші, що містять відповідні аміно- та іміногіроксистері з відкритим ланцюгом. В зв'язку з цим було прийнято рішення перейти до менш активного, але потенційно більш селективного каталізатора, такого як платина. І, дійсно, відновна рециклізація в присутності 5% Pt-C в Метанолі при кімнатній температурі виявилась ефективним та відтворюваним методом. Даний підхід дозволив отримати цільовий продукт **1c** з хорошим виходом (76%) і високою чистотою, не зважаючи на тривалий час реакції (5-7 днів, ^1H ЯМР контроль) Метод також актуальний для циклобутилзаміщеного піролідону **1e** і, потенційно, може застосовуватися для інших гомологів (цикло)алкільних похідних. Також ця модифікація методу показала незначні покращення у випадку ефіру **1a** (вихід 90%, Табл. 3.3, запис 1).

Типові умови відновної рециклізації (з Pd-C в якості каталізатора) працювали як з **4c**, так і з **6b** і дозволили отримати 6-заміщені 4-гідроксипіперидони **3c** і 7-заміщені 5-гідроксiazепанони **5b** відповідно. Усі ці продукти очищали за допомогою ВЕРХ для отримання діастеромерно чистих *цис*- і *транс*-ізомерів.

Таблиця 3.3. Сфера застосування та обмеження відновної рециклізації ізоксазолінів **2** в лактамі **1**

№	Ізоксазолін 2 (вихід, %)	Лактам 1	<i>dr</i> (транс : цис)		Вихід, %	Каталі- затор ^[a]
			виділений продукт	очищений продукт		
1	2a (94)	1a ^[19]	1:1	1:1	90 (84) ^[d]	Pt-C (Pd-C)
2	2b (92)	1b ^[19]	1:1	1:2	70	Pd-C ^[e]
3	2c (90)	1c	1:1	10:1 та 1:10 ^[c]	76 (0) ^[d]	Pt-C (Pd-C)
4	2d (85)	1d	3:1	7:3	81	Pd-C ^[e]
5	2e (85)	1e	2:1	2:1	71	Pt-C
6	2f (82)	1f	3:1	чистий транс- ізомер ^[b]	65	Pd-C
7	4c (79%)	3c	4:7	2:1	70	Pd-C
8	6b (50%)	5b	1:1	чистий цис-ізомер	39	Pd-C

^[a] Умови: Pd-C (10%), MeOH, кімнатна кімната, 48 год, або Pt-C (5%), MeOH, кімнатна температура, 96 год; ^[b] Отримано складну суміш продуктів; ^[c] Отримано дві або більше очищених фракцій продукту; ^[d] Були оцінені як Pd-C, так і Pt-C; виходи в дужках вказані для Pd-C; ^[e] За один синтез було отримано до 60 г піролідону **1**

Очевидно, що використання очищених ізоксазолінів (>95%) є вкрай рекомендованим, оскільки домішки у вихідних речовинах **2** значно сповільнюють процес відновлення. Варто також відмітити хорошу масштабованість методу: з субстратів **2b** та **2d** за один синтетичний підхід отримували до 60 г продукту.

Підсумовуючи, хоча використання Pd-C забезпечує більшу швидкість реакцій, і є оптимальним для ізоксазолінів з об'ємними замісниками, з Pt-C реакції тривають довше, але мають кращу хемоселективність, що важливо для субстратів з простими (цикло)алкільними замісниками та/або додатковими функціональними групами.

3.3 Функціональні перетворення гідроксилактамів

В роботі продемонстровано потенційну користь гідроксильної групи піролідонів **1** в деяких поширених функціональних перетвореннях (Схема 2.5). З цією метою було отримано сполуки **8** (95%, 1.0 г масштаб, *dr* 2:1) та **9** (48%, 31.0 г масштаб, *dr* 7:3) шляхом деоксигалогенування з SOCl₂ та SOBr₂ відповідно. Примітно, що *цис*-ізомер сполуки **8** був виділений з суміші після перекристалізації з CCl₄. Отримання азиду **10** реалізовувалось двома шляхами: заміщенням атома хлору в **8** (масштабування реакції від 1.0 г до 35 г призвело до зниження виходу з 85% до 78%) та перетворенням спирту **1d** в азид. Пряме перетворення виявилось продуктивнішим – вихід за стадією з DPPA в присутності DBU склав 71% у масштабі до 52 г. Реакцією Штаудінгера з сполуки **10** було отримано гідрохлорид аміну **11** з виходом 93% (1.0 г масштаб, *dr* 2:1). Масштабування та перекристалізація продукту дозволила виділити чистий *цис*-діастереомер **11**.

ВИСНОВКИ

1. Шляхом скринінгу реакційних умов були розроблені ефективні та універсальні процедури одержання гідроксилактамів, що полягали у відновній рециклізації 3,5-дизаміщених ізоксазолінів. Вибір каталізатору залежить від роду замісників в положенні С-5 ізоксазоліну. В більшості випадків спостерігається утворення сумішей діастереомерів, які можливо розділити.

2. Методи відновної рециклізації є масштабованими та сумісними з різними функціональними групами в положенні С-5.

3. Шляхом перетворення гідроксигрупи утворених лактамів була продемонстрована їх користь в якості будівельних блоків у сфері медичної хімії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. E. M. Khalil, A. Pradhan, W. H. Ojala, W. B. Gleason, R. K. Mishra and R. L. Johnson, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2977–2987
2. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* 2014, 57 (24), 10257–10274.
3. Crepeau, A. Z.; Treiman, D. M. Levetiracetam: A Comprehensive Review. *Expert Rev. Neurother.* 2010, 10 (2), 159–171.
4. Malykh, A. G.; Sadaie, M. R. Piracetam and Piracetam-Like Drugs. *Drugs* 2010, 70 (3), 287–312.
5. Zuccotti, G. V.; Mameli, C. Pidotimod: The Past and the Present. *Ital. J. Pediatr.* 2013, 39 (1), 75.
6. Zhu, J.; Mix, E.; Winblad, B. The Antidepressant and Antiinflammatory Effects of Rolipram in the Central Nervous System. *CNS Drug Rev.* 2001, 7 (4), 387–398.
7. Yost, C. S. A New Look at the Respiratory Stimulant Doxapram. *CNS Drug Rev.* 2006, 12 (3–4), 236–249.
8. a) Tassone, D. M.; Boyce, E.; Guyer, J.; Nuzum, D. Pregabalin: A Novel γ -Aminobutyric Acid Analogue in the Treatment of Neuropathic Pain, Partial-Onset Seizures, and Anxiety Disorders. *Clin. Ther.* 2007, 29 (1), 26–48.
b) Lapin, I. Phenibut (β -Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug. *CNS Drug Rev.* 2001, 7 (4), 471–481.
9. Ye, L. W.; Shu, C.; Gagosz, F. Recent Progress towards Transition Metal-Catalyzed Synthesis of γ -Lactams. *Org. Biomol. Chem.* 2014, 12 (12), 1833–1845.
10. Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. Chemistry and Biology of Non-Tetramic γ -Hydroxy- γ -Lactams and γ -Alkylidene- γ -Lactams from Natural Sources. *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26 (8), 1044–1062.
11. Caruano, J.; Muccioli, G. G.; Robiette, R. Biologically Active γ -Lactams: Synthesis and Natural Sources. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14 (43), 10134–10156.

12. Jouyban, A.; Fakhree, M. A. A.; Shayanfar, A. Review of Pharmaceutical Applications of N-Methyl-2-Pyrrolidone. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2010, 13, 524–535.
13. W. Aschwanden, E. Kyburz, Hoffmann-La Roche & Co, *Europ. Patent* 0071216, 1983; CA 98, 1983, 160582t.
14. T. Naito, S. Nakagawa, Y. Abe, S. Toda, K. Fujisawa, T. Miyaki, H. Koshiyama, H. Ohkuma, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* 1973, 26, 297.
15. B. Ringdahl, J. C. Craig, *Acta Chem. Scand*, B 1980, 34, 731.
16. O. P. God, U. Krolls, E. P. Lewis, *Org. Prep. Proc. Int.* 1985, 17 (2), 91.
17. D. H. Hua, S. W. Miao, S. N. Bharathi, T. Katsuhira, A. A. Bravo, *Org. Chem.* 1990, 55, 3682.
18. J. M. Bentley, H. J. Wadsworth, C. L. Wills, *Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 23 I.
19. Auricchio, S.; Ricca, A. New Aspects in the Hydrogenolytic Opening of 2-Isoxazolines. *Tetrahedron* 1987, 43 (17), 3983–3986.
20. Singh, V.; Madapa, S.; Yadav, G.; Maulik, P.; Batra, S. Interesting Results of Catalytic Hydrogenation of 3-(2-Nitrophenyl)isoxazoles and 3-(Nitrophenyl)-4,5-Dihydroisoxazoles. *Synthesis* 2006, 2006 (12), 1995–2004.
21. Bartlett, S. L.; Sohtome, Y.; Hashizume, D.; White, P. S.; Sawamura, M.; Johnson, J. S.; Sodeoka, M. Catalytic Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of α -Keto Ester Enolates and Nitrile Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139 (25), 8661–8666.
22. Kano, T.; Yamamoto, A.; Song, S.; Maruoka, K. Catalytic Asymmetric Synthesis of Isoxazoline-n-Oxides through Conjugate Addition-cyclization under Phase-Transfer Conditions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2011, 84 (10), 1057–1065.
23. Ushakov, P. Y.; Sukhorukov, A. Y.; Ioffe, S. L.; Tabolin, A. A. Sequential Formal [4+1]-Cycloaddition, C–H Functionalization and Suzuki–Miyaura Cross-Coupling for the Synthesis of Trisubstituted Isoxazolines. *Eur. J. Org. Chem.* 2021, 2021 (18), 2680–2693.

24. Zhmurov, P. A.; Ushakov, P. Y.; Novikov, R. A.; Sukhorukov, A. Y.; Ioffe, S. L. A Novel Entry to 3,4,5-Trisubstituted 2-Pyrrolidones from Isoxazoline-N-Oxides. *Synlett* 2018, 29 (14), 1871–1874.
25. Zhu, C.-Y.; Sun, X.-L.; Deng, X.-M.; Zheng, J.-C.; Tang, Y. Synthesis of Isoxazoline N-Oxides and Its Application in the Formal Synthesis of Dehydroclausenamide. *Tetrahedron* 2008, 64 (23), 5583–5589.
26. Singh, V.; Hutait, S.; Yadav, G. P.; Maulik, P. R.; Batra, S. Unusual Retention of Isoxazole Ring under the Influence of 3-(Substituted Nitrophenyl)-2-Isoxazoline during Catalytic Hydrogenation of Isoxazoline-Substituted Isoxazole Systems. *J. Heterocycl. Chem.* 2009, 46 (4), 762–769.
27. Zhong, C.; Gautam, L. N. S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. Concise Asymmetric Synthesis of Fully Substituted Isoxazoline-N-Oxide through Lewis Base Catalyzed Nitroalkene Activation. *Chem. - A Eur. J.* 2010, 16 (29), 8605–8609.
28. Ushakov, P. Y.; Khatuntseva, E. A.; Nelyubina, Y. V.; Tabolin, A. A.; Ioffe, S. L.; Sukhorukov, A. Y. Synthesis of Isoxazolines from Nitroalkanes via a [4+1]-Annulation Strategy. *Adv. Synth. Catal.* 2019, 361 (23), 5322–5327.
29. B. Taylor, J.; J. Ashton, M.; J. Hills, S.; G. Newton, C.; C. D. Tondu, S. Synthesis of 6-Aryl-4-Hydroxypiperidin-2-Ones and a Possible Applications to the Synthesis of a Novel HMG-CoA Reductase Inhibitor. *Heterocycles* 1989, 28 (2), 1015.
30. Kim, J. N.; Chung, K. H.; Ryu, E. K. Alkali Metal Fluoride Promoted Generation of Nitrile Oxides from Hydroximoyl Chlorides. *Heterocycles* 1991, 32 (3), 477–480.
31. Kim, J. N.; Ryu, E. K. 1,3-Dipolar Cycloaddition: Molecular Sieves Assisted Generation of Nitrile Oxides from Hydroximoyl Chlorides. *Heterocycles* 1990, 31 (9), 1693–1697.
32. Kesornpun, C.; Aree, T.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. Water-Assisted Nitrile Oxide Cycloadditions: Synthesis of Isoxazoles and Stereoselective Syntheses of Isoxazolines and 1,2,4-Oxadiazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55 (12), 3997–4001.

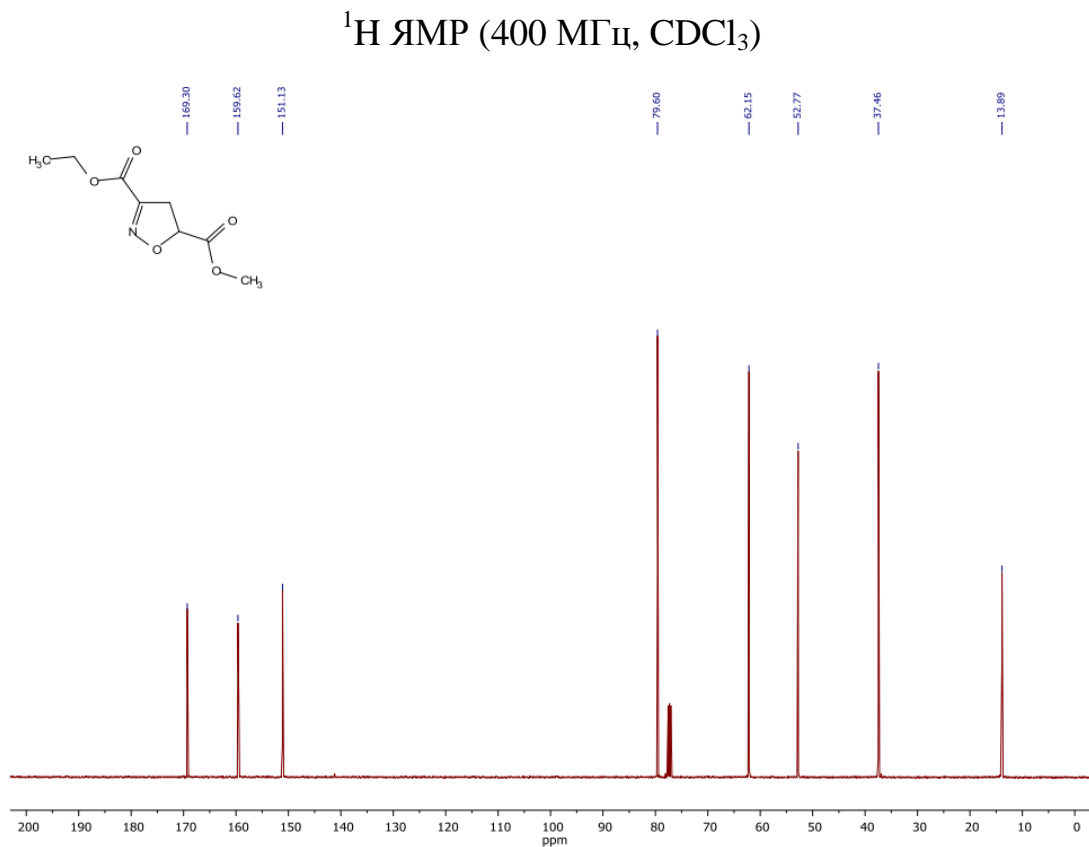
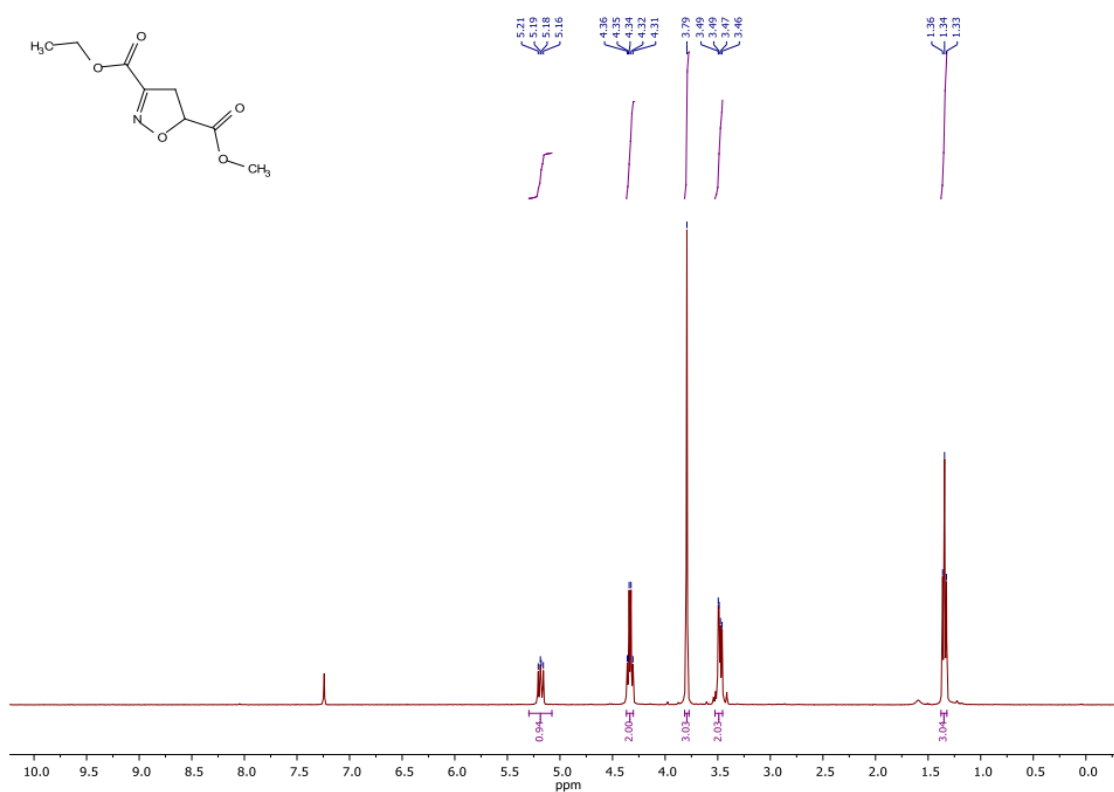
33. Yang, S.; Hayden, W.; Griengl, H. Resolution of Δ^2 -Isoxazoline-5-Carboxylates by a Protease From *Aspergillus Oryzae* Providing Masked Synthons for Enantiopure β -Aminoalcohols and Related Structures. *Monatsh. Chem.* 1994, 125 (4), 469–477.
34. Conti, D.; Rodriguez, M.; Sega, A.; Taddei, M. 1,3-Cycloaddition of Nitrile Oxides in Ionic Liquids. An Easier Route to 3-Carboxy Isoxazolines, Potential Constrained Glutamic Acid Analogues. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44 (28), 5327–5330.
35. Lemos, A.; Lourenço, J. P. Cycloaddition Reactions of Nitrosoalkenes, Azoalkenes and Nitrile Oxides Mediated by Hydrotalcite. *Arkivoc* 2010, 2010 (5), 170.
36. Biagiotti, G.; Cicchi, S.; De Sarlo, F.; Machetti, F. Reactivity of [60]Fullerene with Primary Nitro Compounds: Addition or Catalysed Condensation to Isoxazolo[60]Fullerenes. *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 2014 (35), 7906–7915.
37. Vadivelu, M.; Sampath, S.; Muthu, K.; Karthikeyan, K.; Praveen, C. Harnessing the TEMPO-Catalyzed Aerobic Oxidation for Machetti-De Sarlo Reaction toward Sustainable Synthesis of Isoxazole Libraries. *J. Org. Chem.* 2019, 84 (21), 13636–13645.
38. Trogu, E.; De Sarlo, F.; Machetti, F. Michael Additions versus Cycloaddition Condensations with Ethyl Nitroacetate and Electron-Deficient Olefins. *Chem. - A Eur. J.* 2009, 15 (32), 7940–7948.
39. Guideri, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. Conjugate Addition versus Cycloaddition/Condensation of Nitro Compounds in Water: Selectivity, Acid-Base Catalysis, and Induction Period. *Chem. - A Eur. J.* 2013, 19 (2), 665–677.
40. Chen, R.; Zhao, Y.; Fang, S.; Long, W.; Sun, H.; Wan, X. Coupling Reaction of Cu-Based Carbene and Nitroso Radical: A Tandem Reaction to Construct Isoxazolines. *Org. Lett.* 2017, 19 (21), 5896–5899.
41. Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Elsevier: Oxford, 2003.

- 42.Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. Synthesis of 4,5-Dihydroisoxazoles by Condensation of Primary Nitro Compounds with Alkenes by Using a Copper/Base Catalytic System. *Chem. - A Eur. J.* 2008, 14 (26), 7903–7912.
- 43.Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. 4,5-Dihydroisoxazoles by Copper(II)-Catalysed Condensation of Primary Nitroalkanes with Dipolarophiles. *Synlett* 2007, No. 15, 2451–2453.
- 44.Cunico, R. F.; Bedell, L. O -Trimethylsilyl Hydroxamoyl Chlorides as Nitrile Oxide Precursors. *J. Org. Chem.* 1983, 48 (16), 2780–2782.
- 45.Brenner, M.; Seebach, D. Synthesis and CD Spectra in MeCN, MeOH, and H₂O of γ -Oligopeptides with Hydroxy Groups on the Backbone, Preliminary Communication. *Helv. Chim. Acta* 2001, 84 (5), 1181–1189.
- 46.Christl, M.; Huisgen, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, 74. Orientierungsphänomene Bei Cycloadditionen Aliphatischer Und Aromatischer Nitriloxide an α,β -Ungesättigte Carbonester²). *Chem. Ber.* 1973, 106 (10), 3345–3367.
- 47.Christl, M.; Huisgen, R. Alte Und Neue Cycloadditionen Der Nitriloxide. *Tetrahedron Lett.* 1968, 9 (50), 5209–5213.
- 48.Chalyk, B. A.; Khutorianskyi, A.; Lysenko, A.; Fil, Y.; Kuchkovska, Y. O.; Gavrilenko, K. S.; Bakanovych, I.; Moroz, Y. S.; Gorlova, A. O.; Grygorenko, O. O. Regioselective Synthesis of Functionalized 3- or 5-Fluoroalkyl Isoxazoles and Pyrazoles from Fluoroalkyl Ynones and Binucleophiles. *J. Org. Chem.* 2019, 84 (23), 15212–15225.
- 49.Chalyk, B. A.; Hrebenuk, K. V.; Fil, Y. V.; Gavrilenko, K. S.; Rozhenko, A. B.; Vashchenko, B. V.; Borysov, O. V.; Biitseva, A. V.; Lebed, P. S.; Bakanovych, I.; Moroz, Y. S.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 5-(Fluoroalkyl)Isoxazole Building Blocks by Regioselective Reactions of Functionalized Halogenoximes. *J. Org. Chem.* 2019, 84 (24), 15877–15899.

ДОДАТКИ

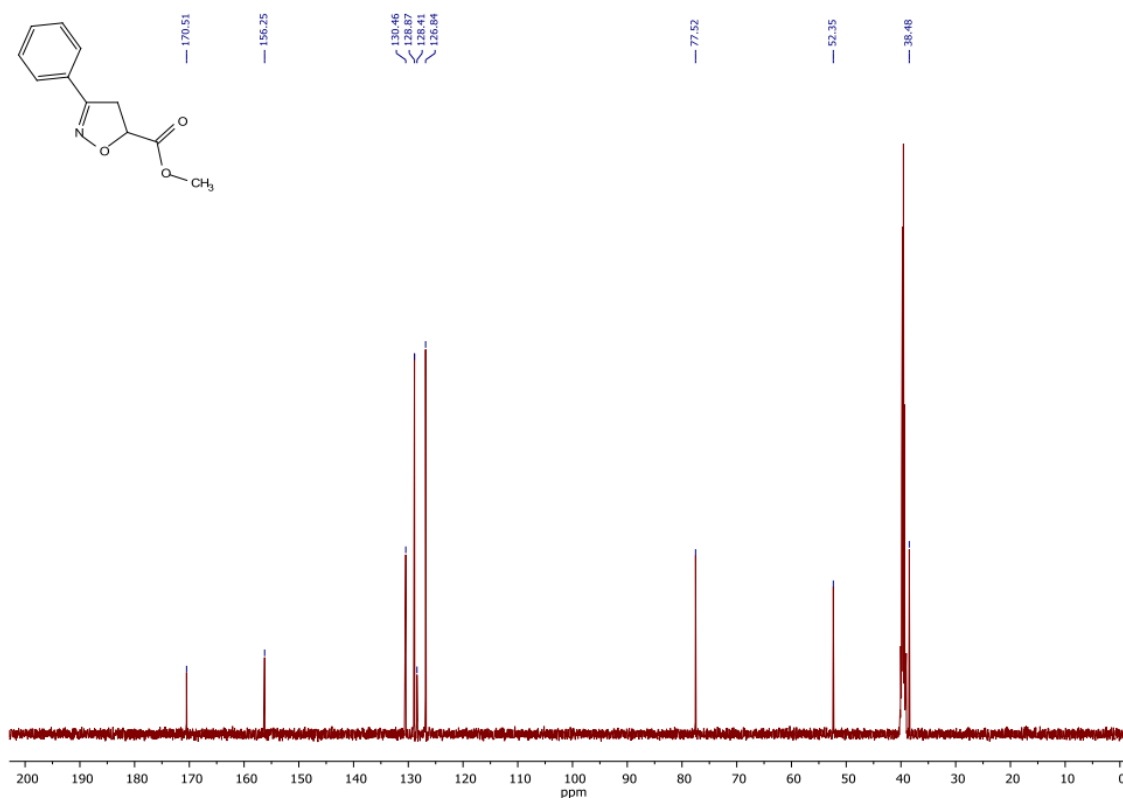
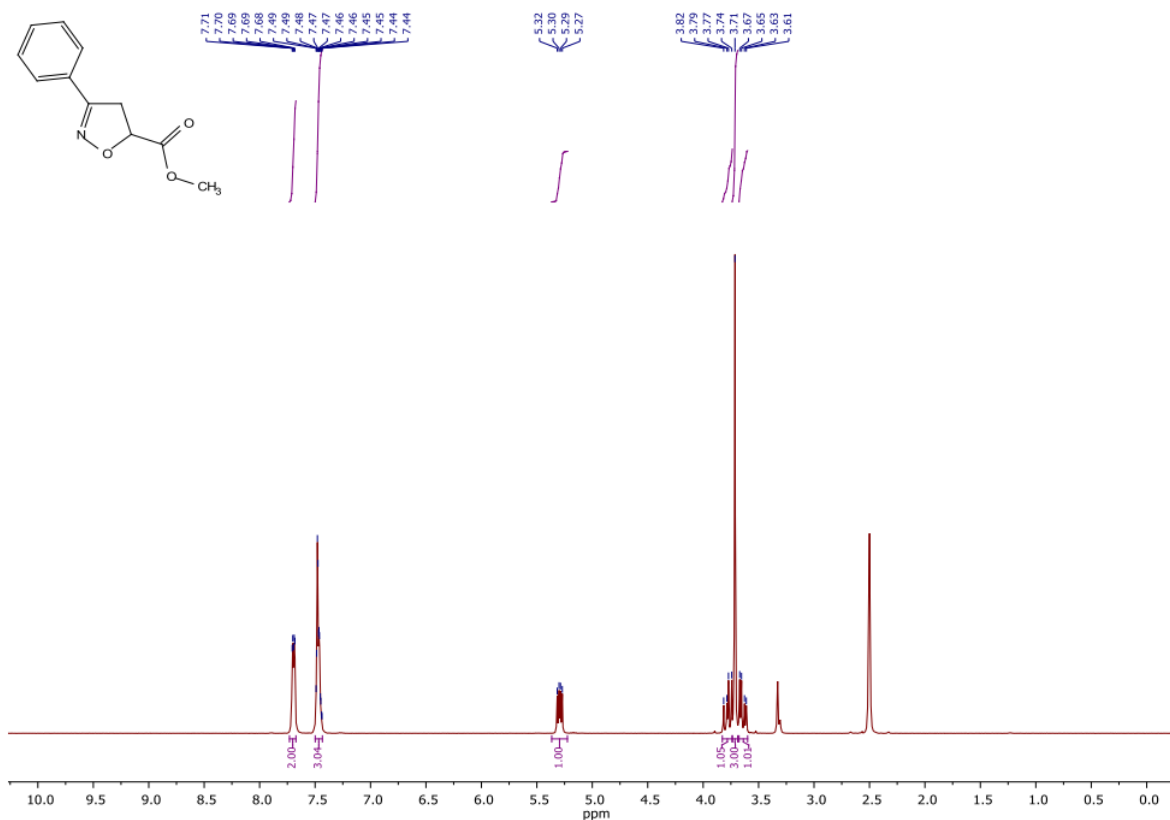
Сполука 2а

3-етил 5-метил 4,5-дигідроізоксазол-3,5-дикарбоксилат (2а)



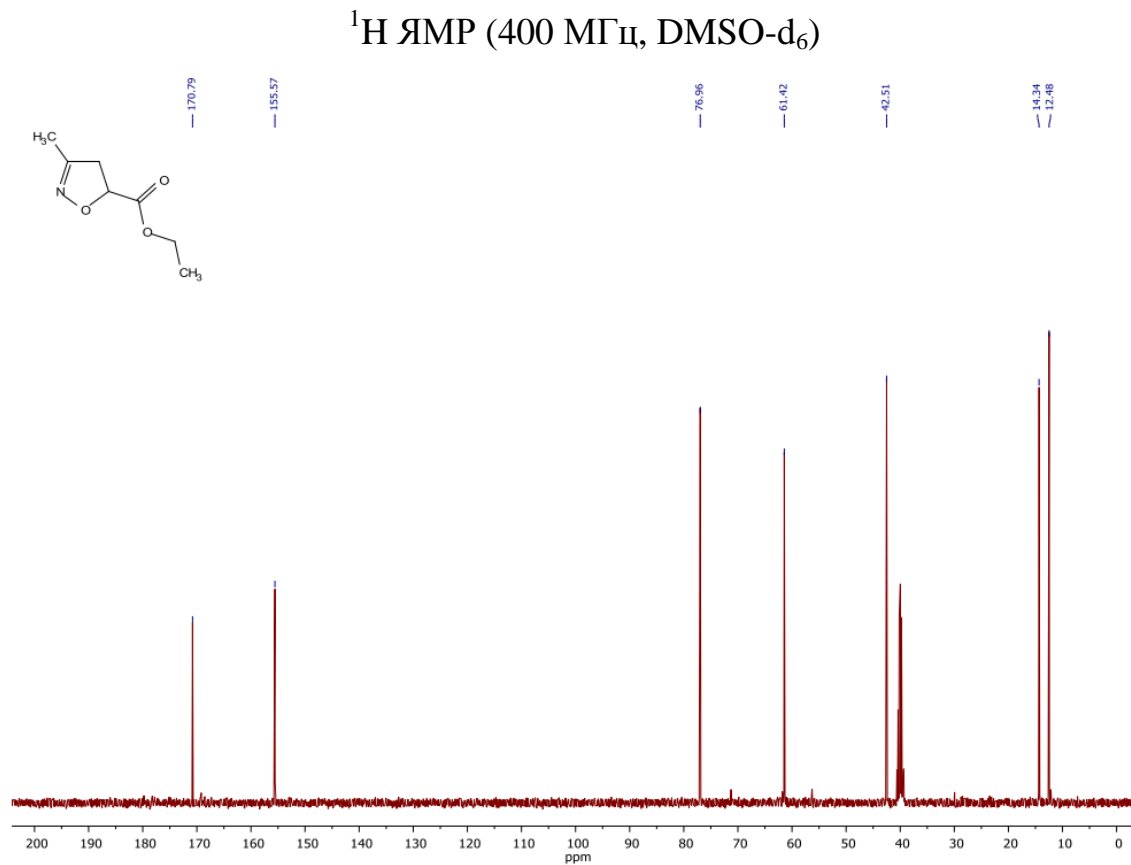
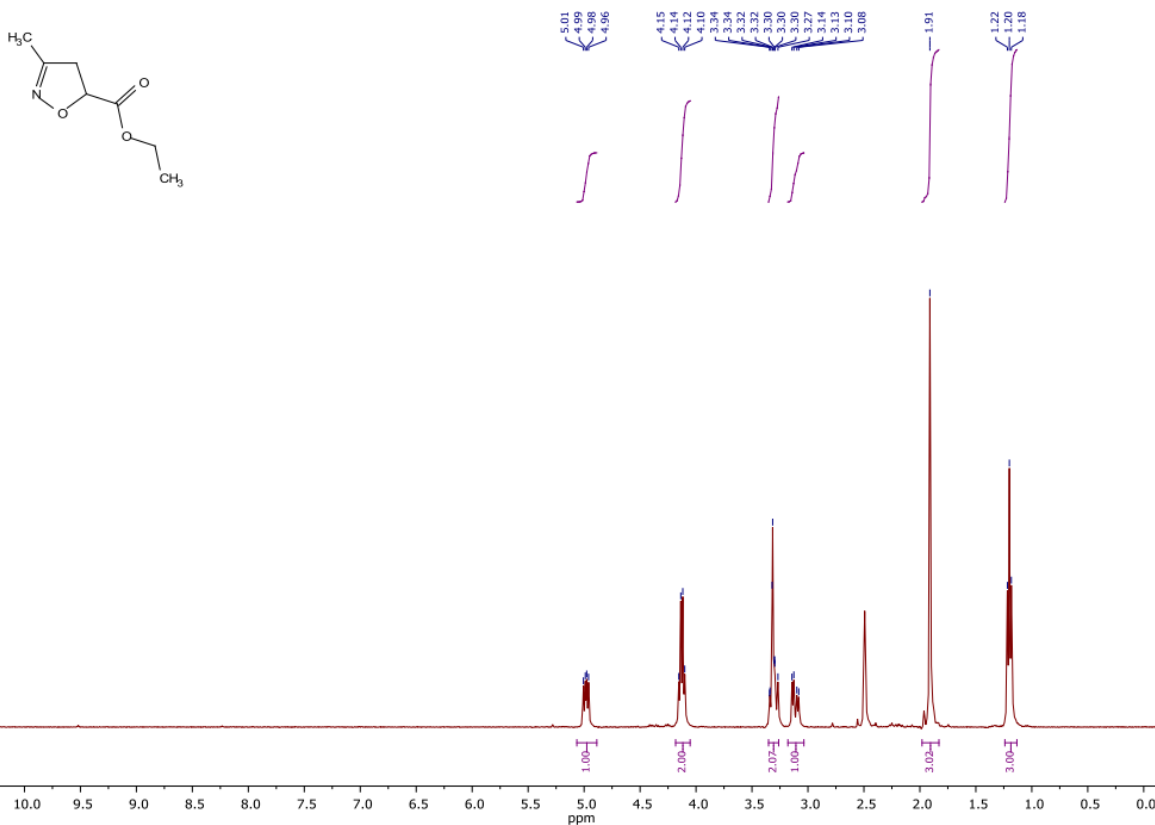
Сполука 2b

Метил 3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2b)



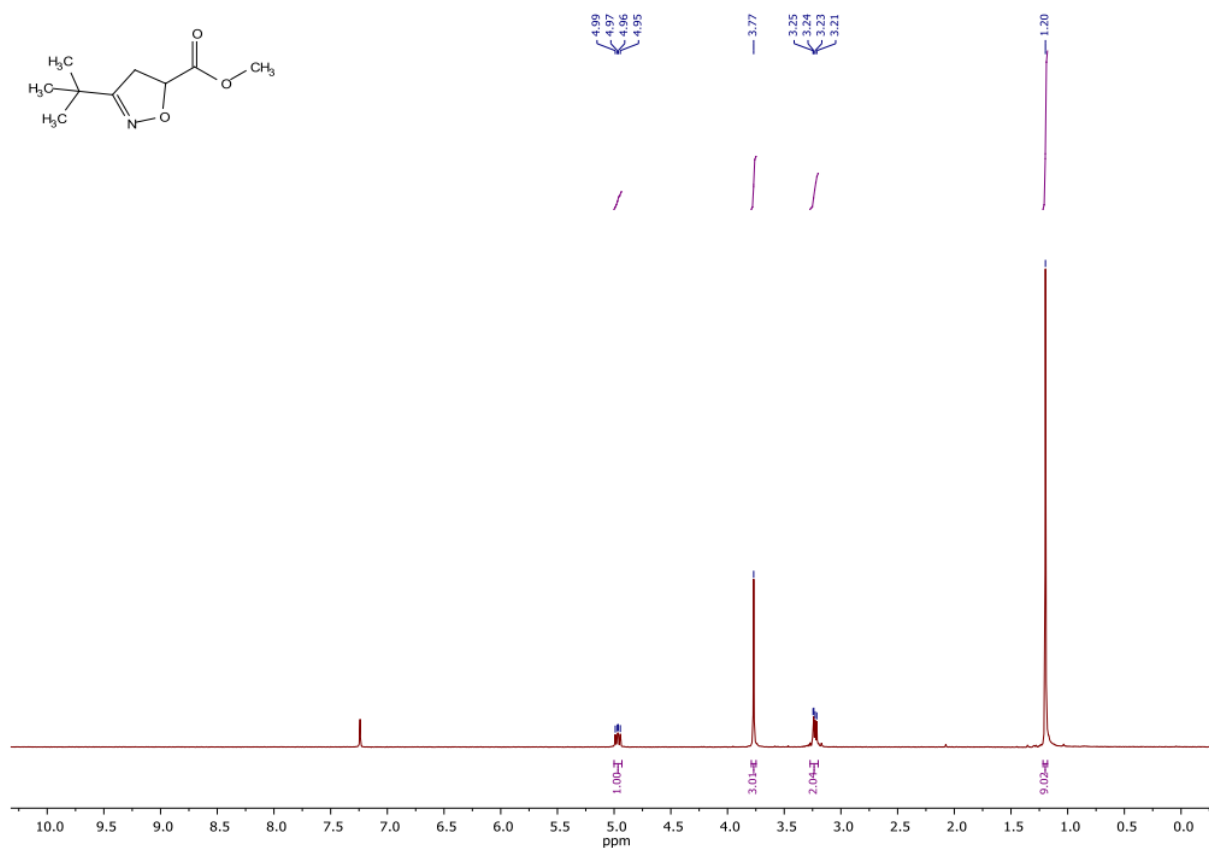
Сполука 2с

Етил 3-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2с)



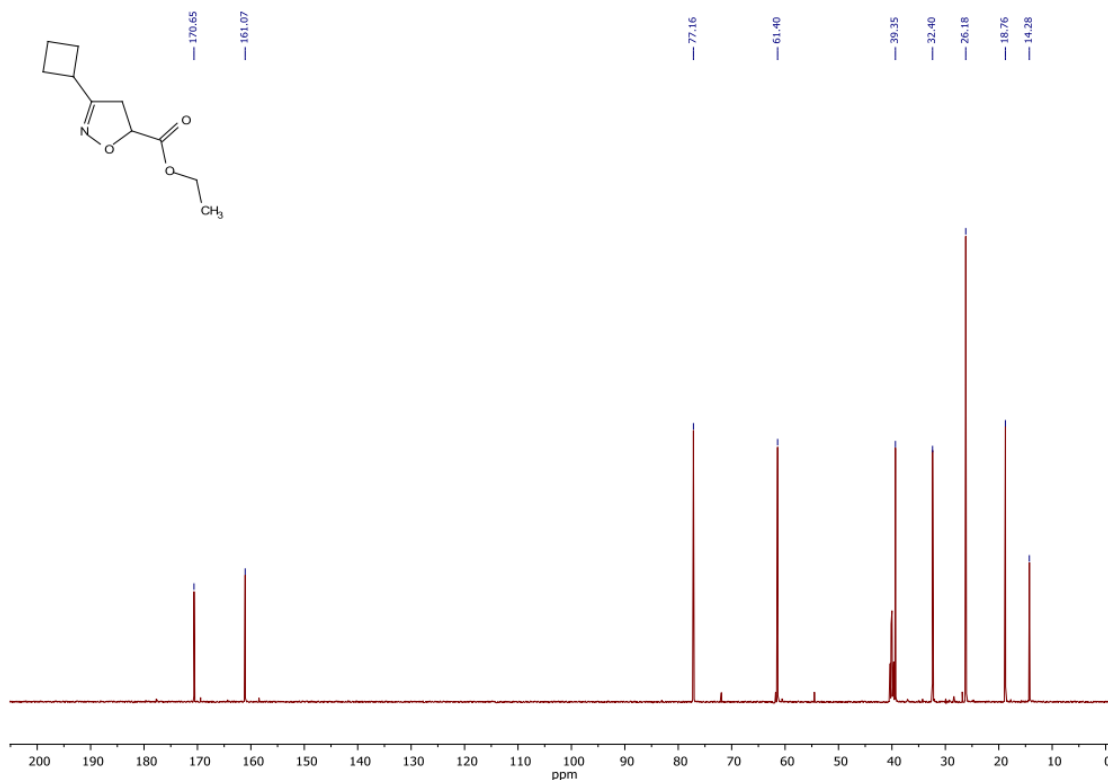
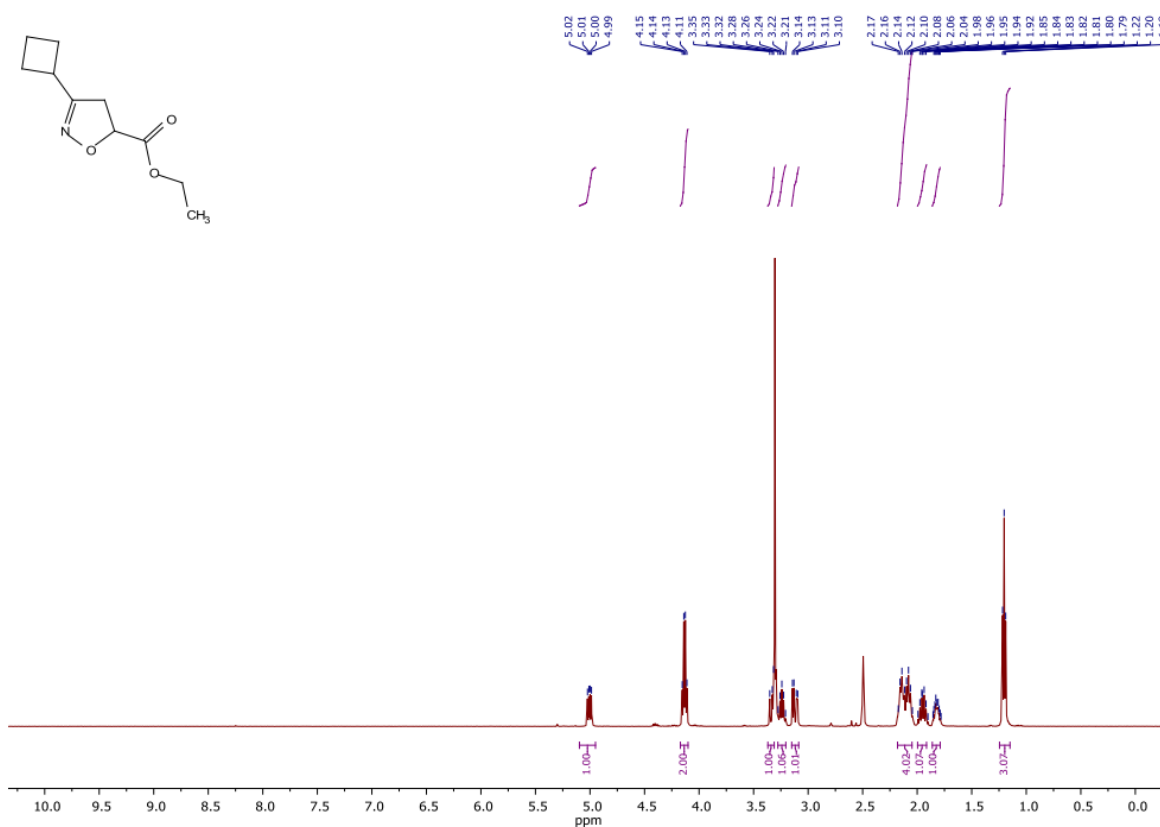
Сполука 2d

Метил 3-(трет-бутил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2d)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

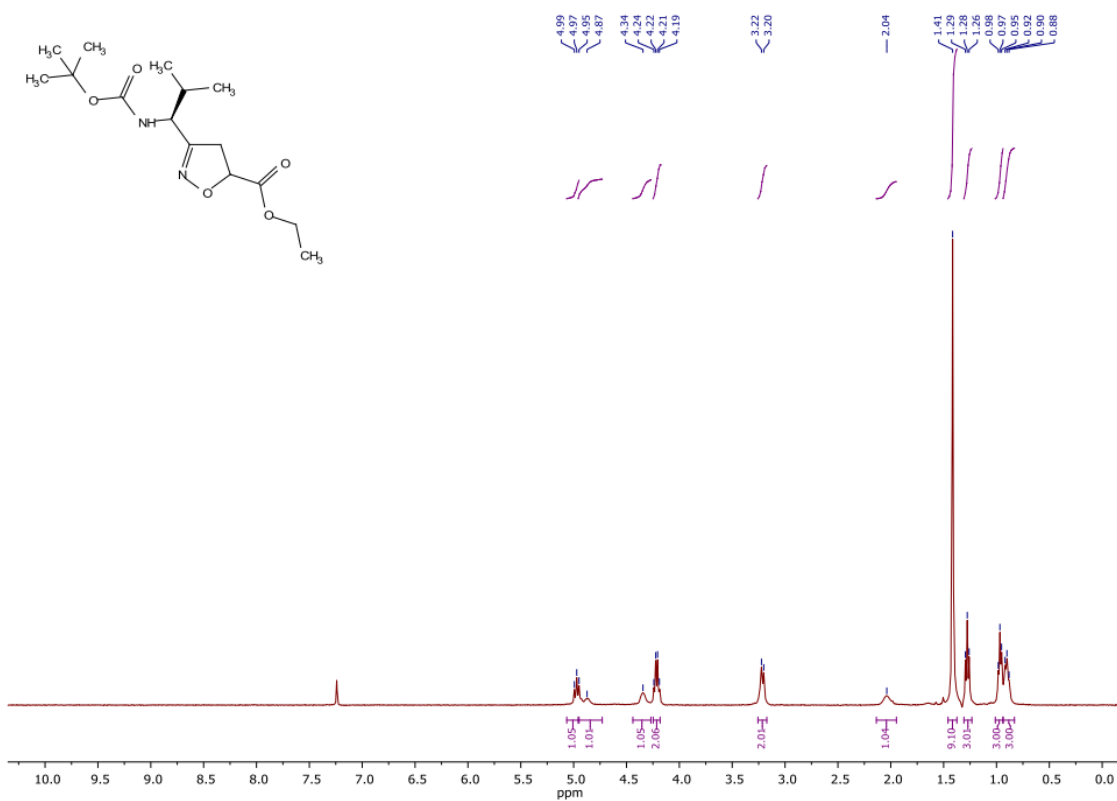
Сполука 2e

Етил 3-циклобутил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2e)

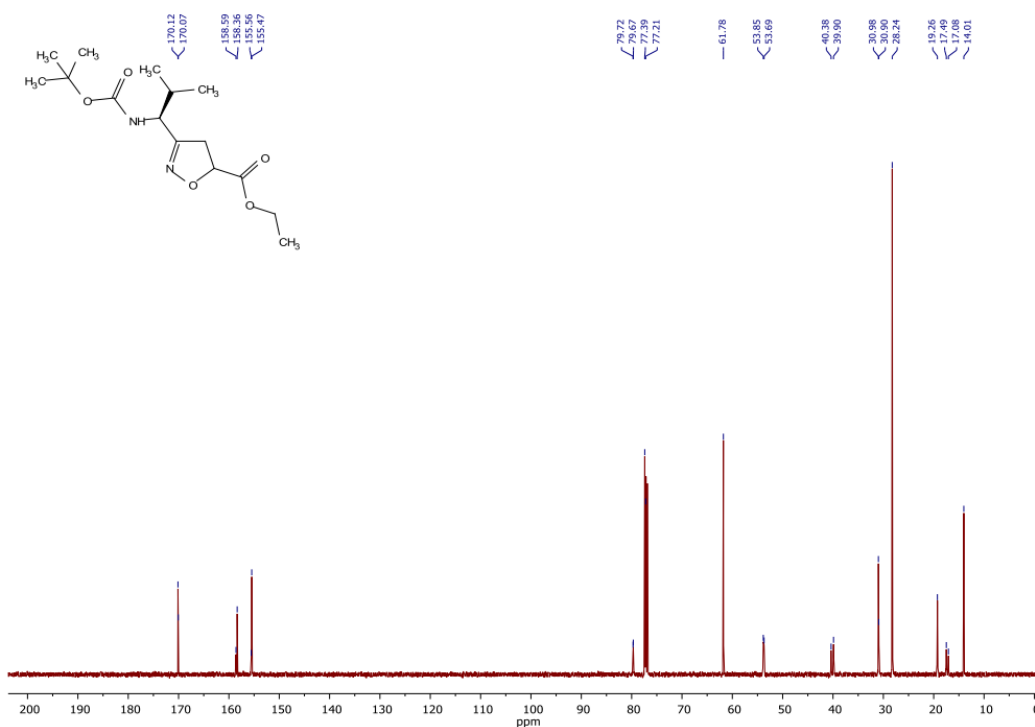


Сполука 2f

Етил 3-((S)-1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-4,5-дигідрізоксазол-5-карбоксилат (2f)



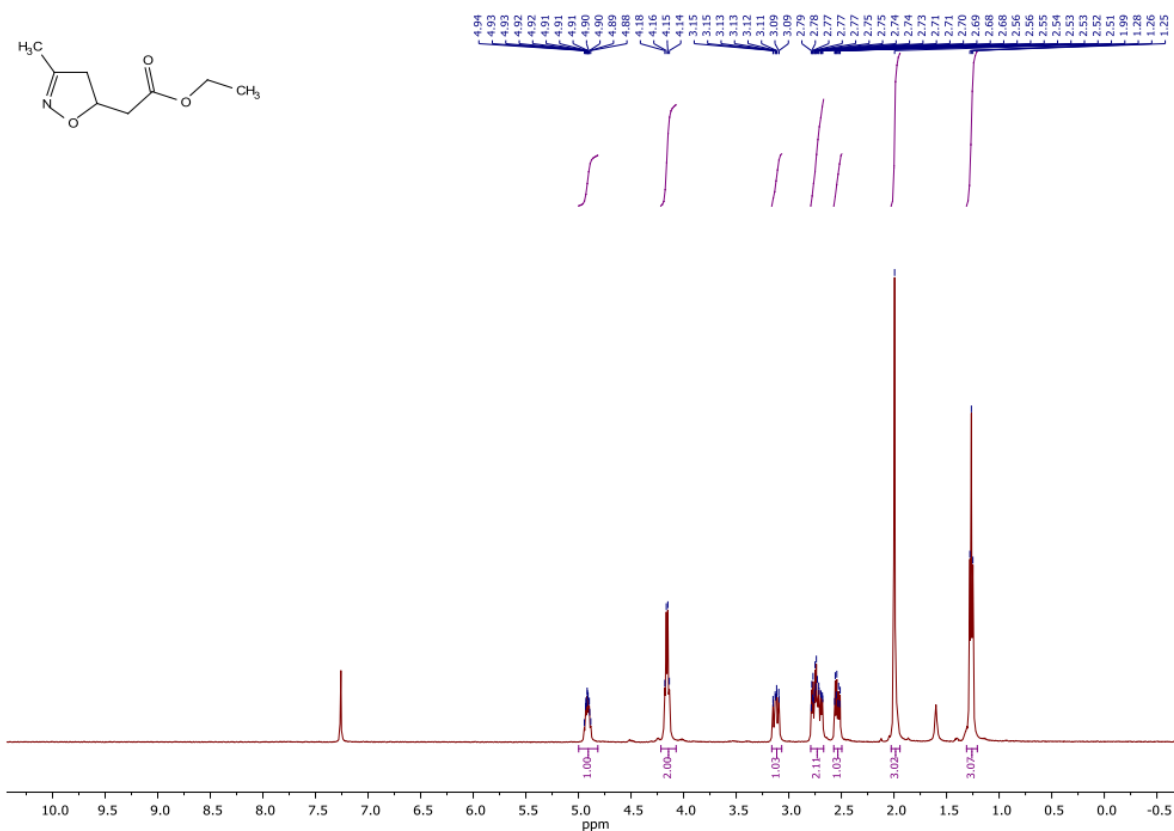
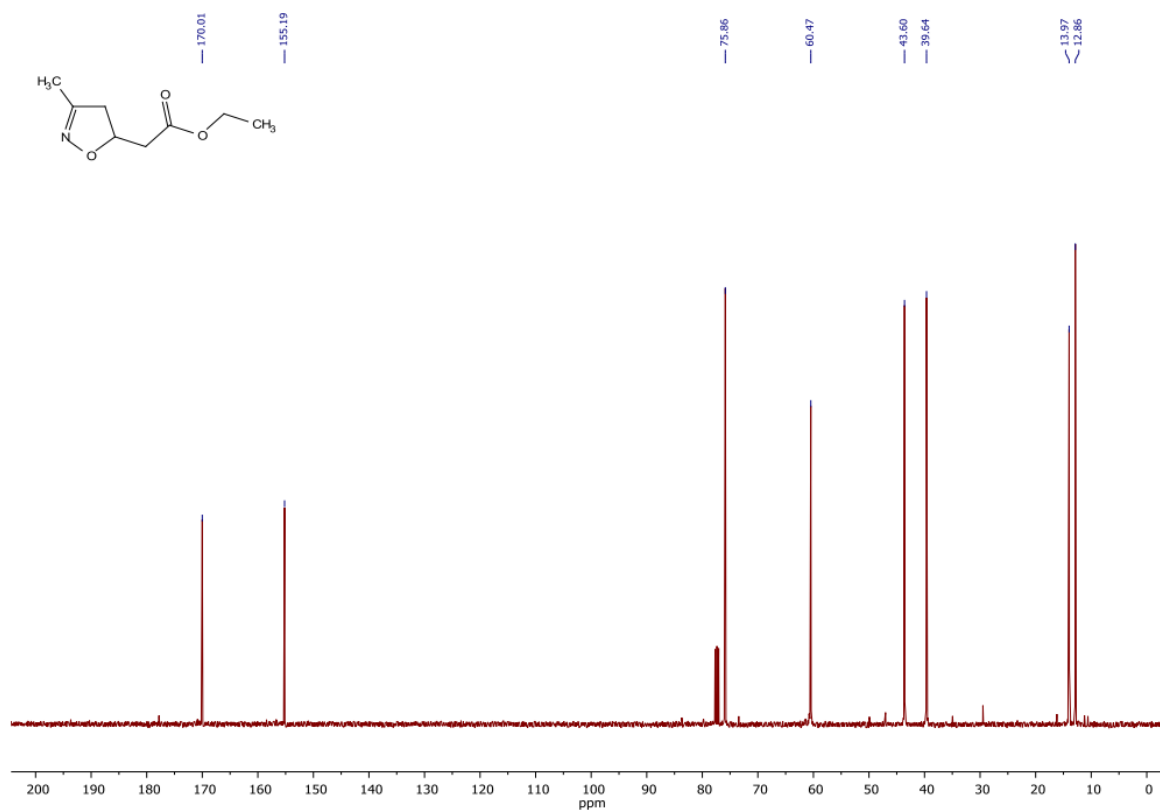
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)



¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃)

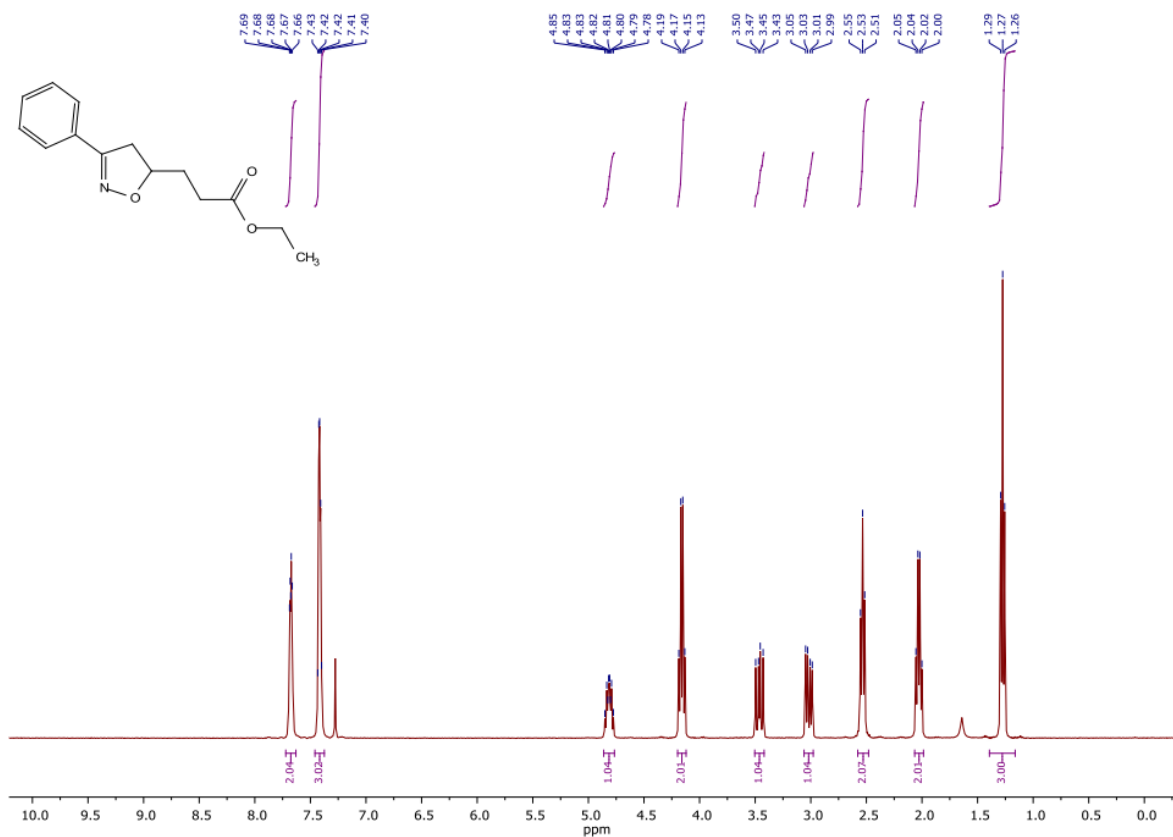
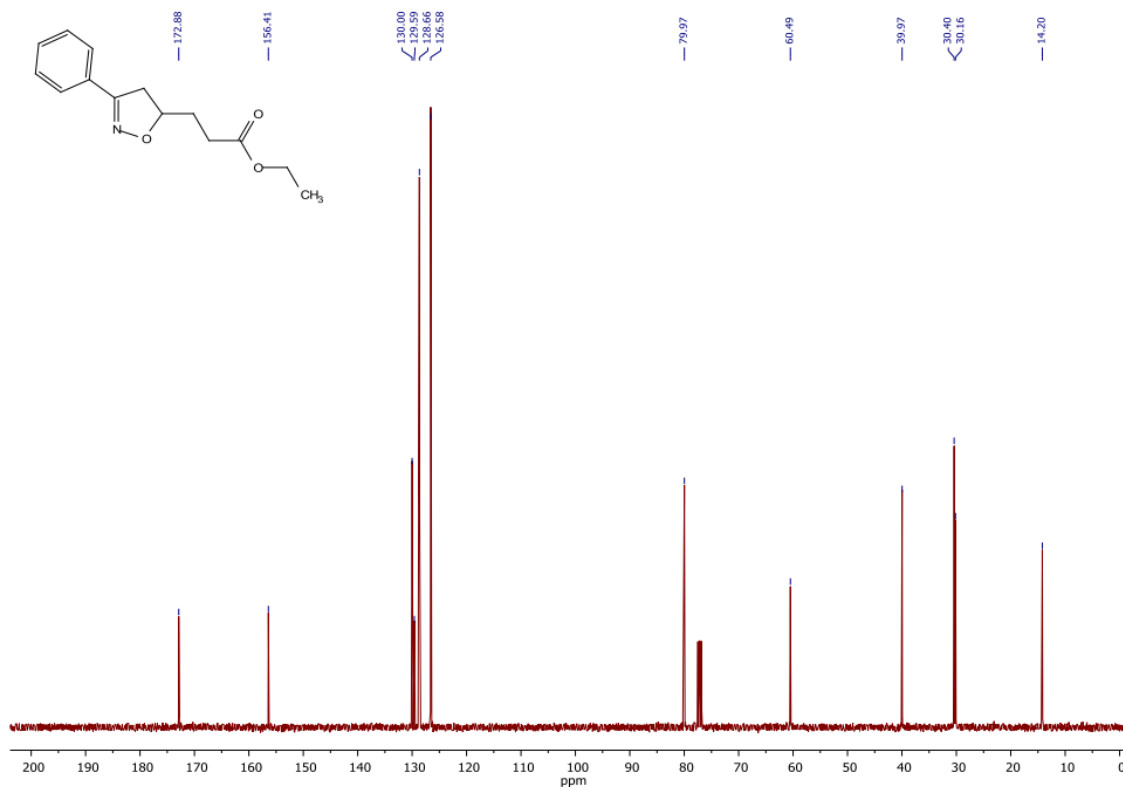
Сполука 4с

Етил 2-(3-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)ацетат (4с)

 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) ^{13}C { ^1H } ЯМР (101 МГц, CDCl_3)

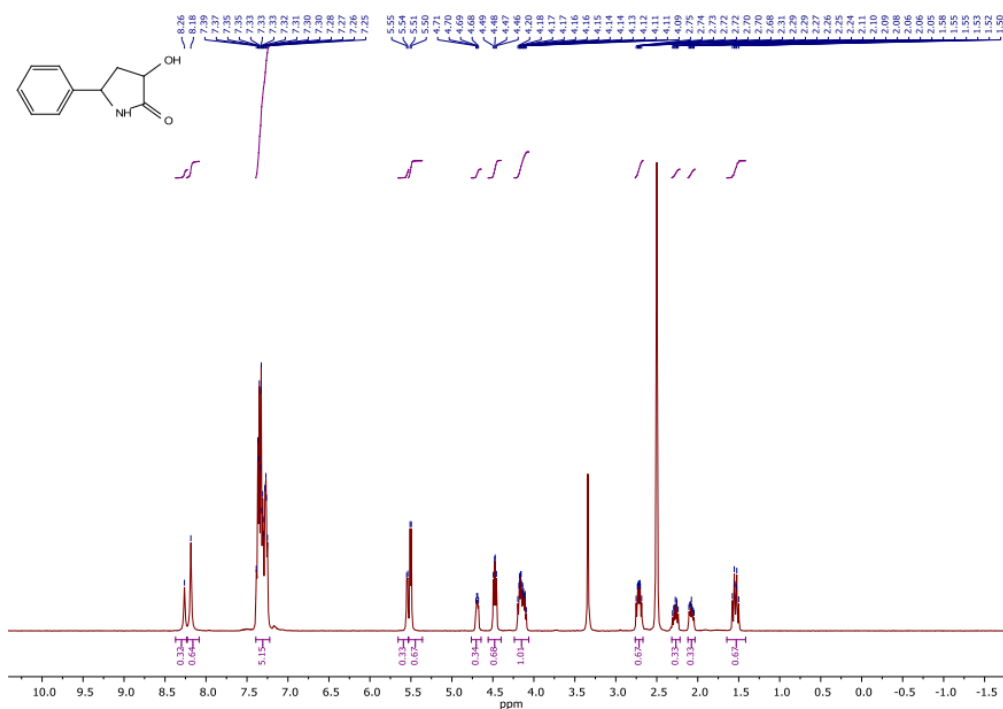
Сполука бб

Етил 3-(3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)пропаноат (бб)

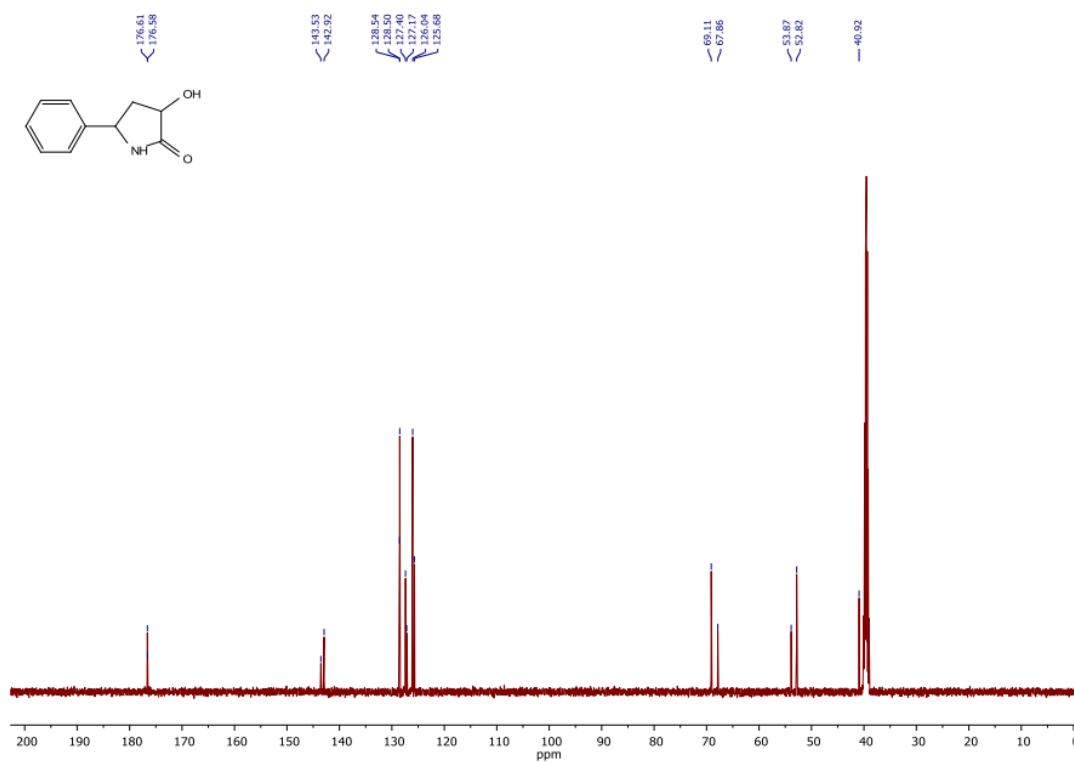
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)¹³C {¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃)

Сполука 1b

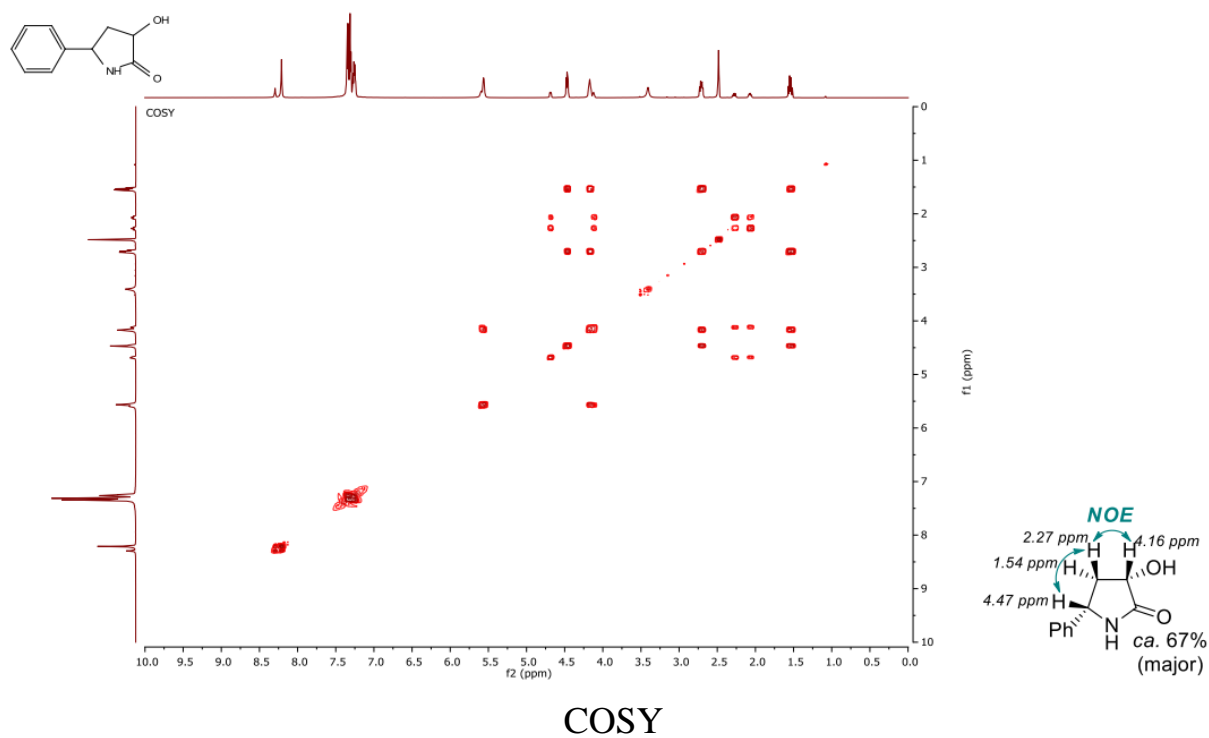
3-Гідрокси-5-фенілпіролідин-2-он (1b, са. 2:1 суміш *цис* та *транс* діастереомерів)



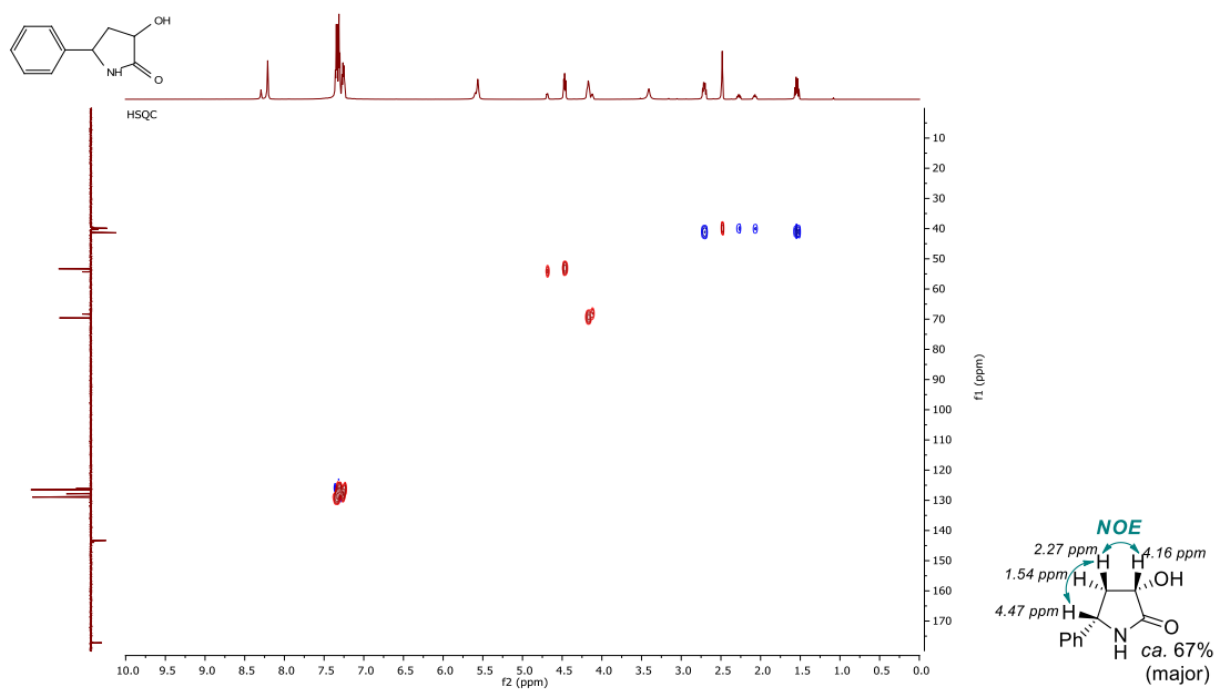
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)



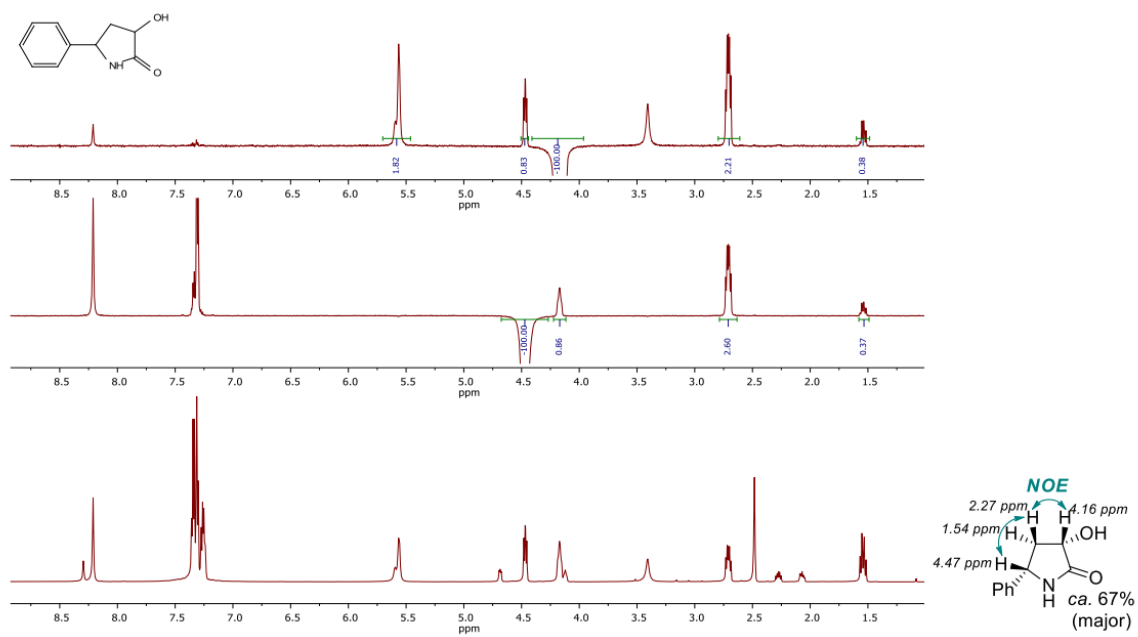
¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆)



COSY



HSQC

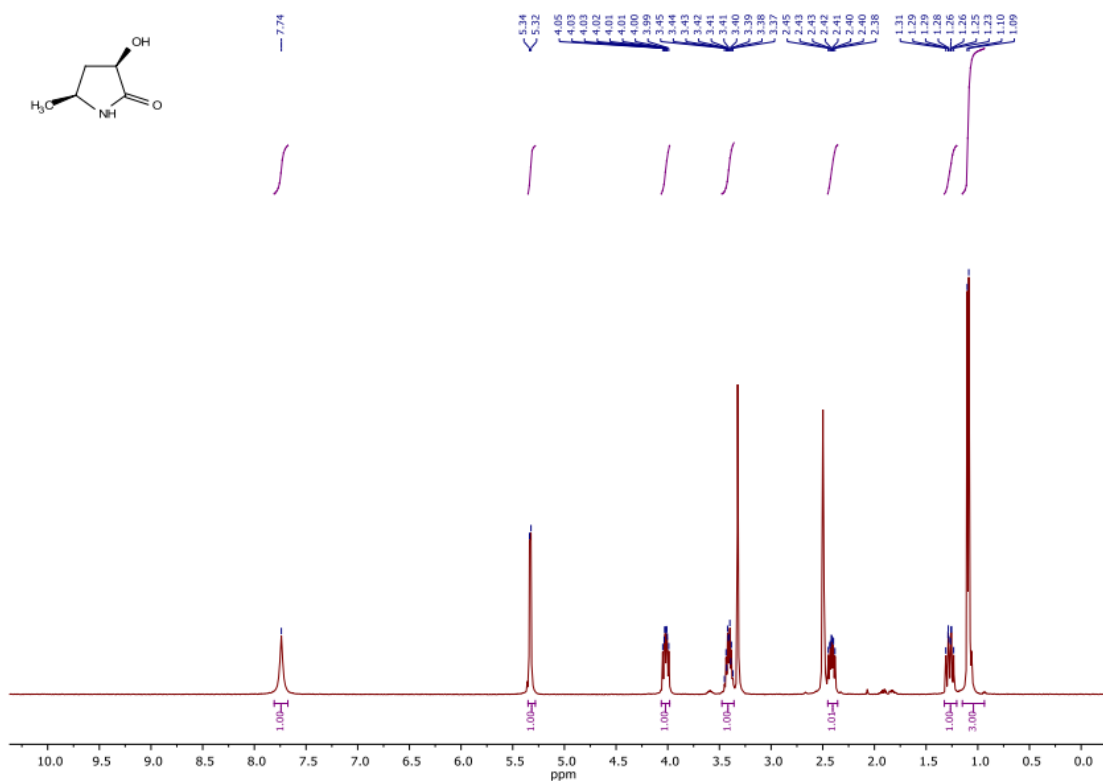


H-H NOE

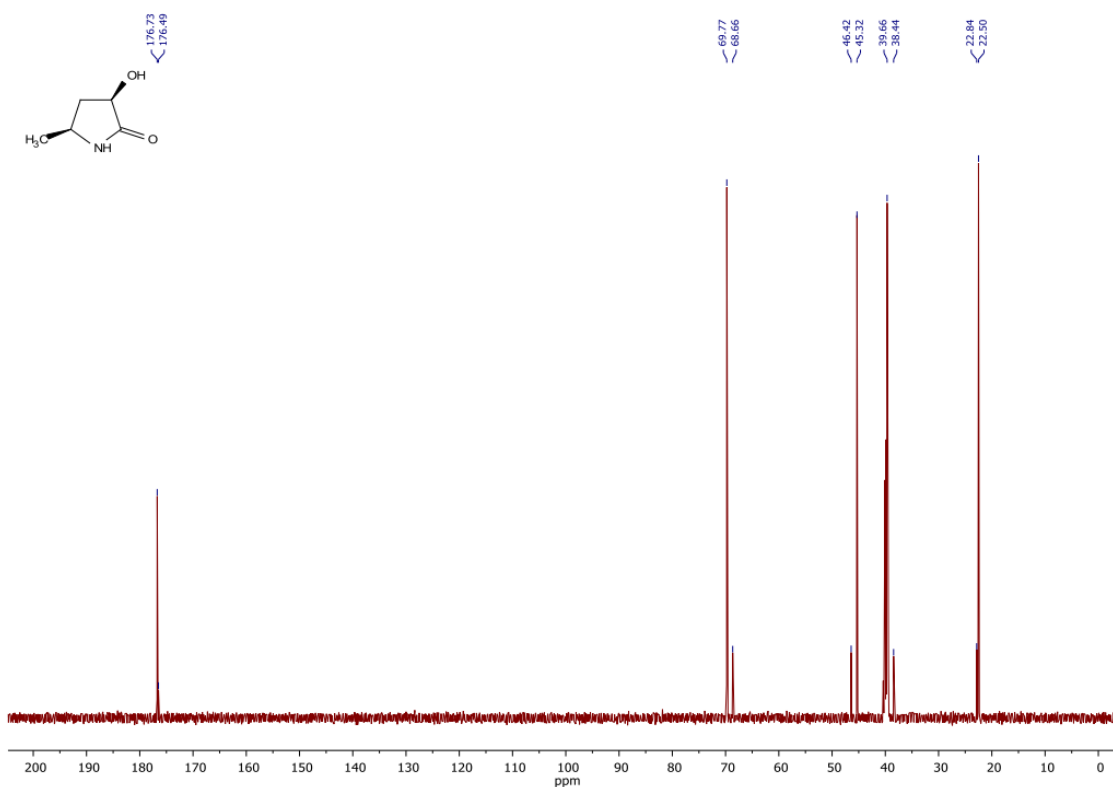
Сполука 1с

3-Гідрокси-5-метилпіролідин-2-он (1с, 10:1 суміш *цис* та *транс* ізомерів)

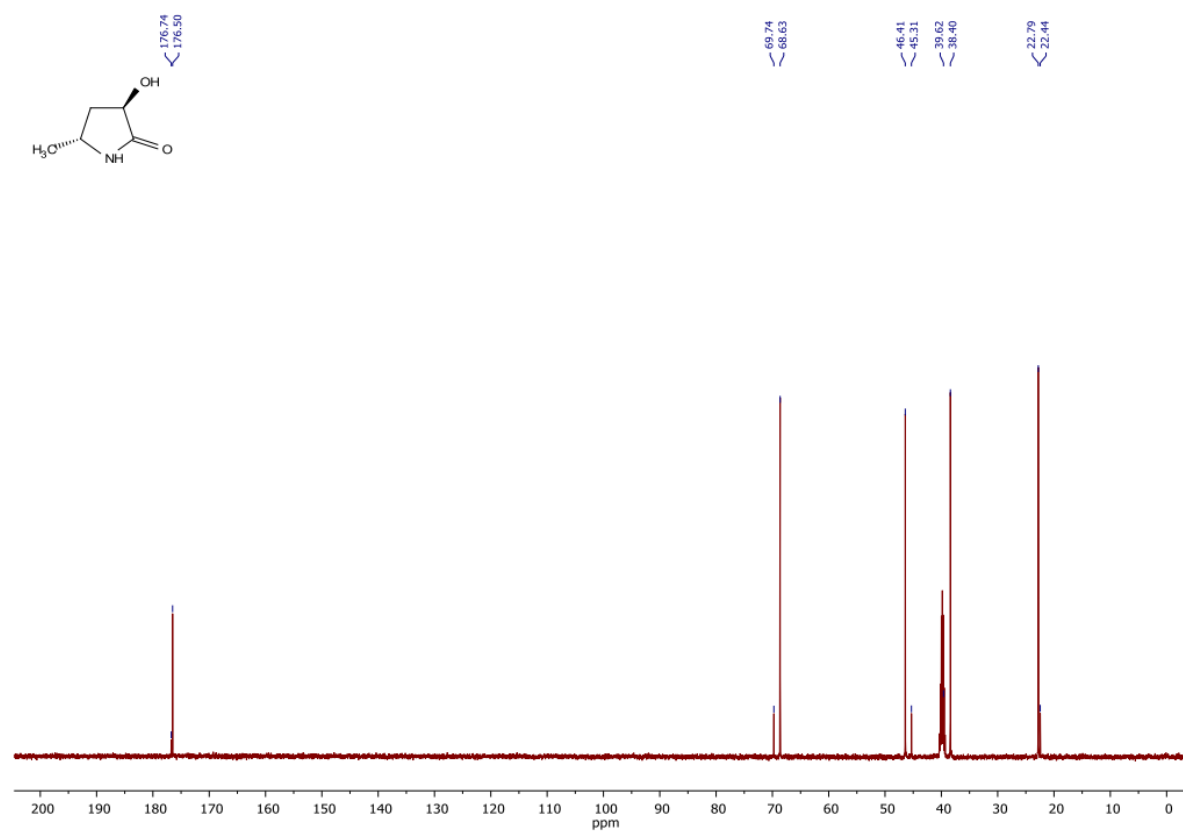
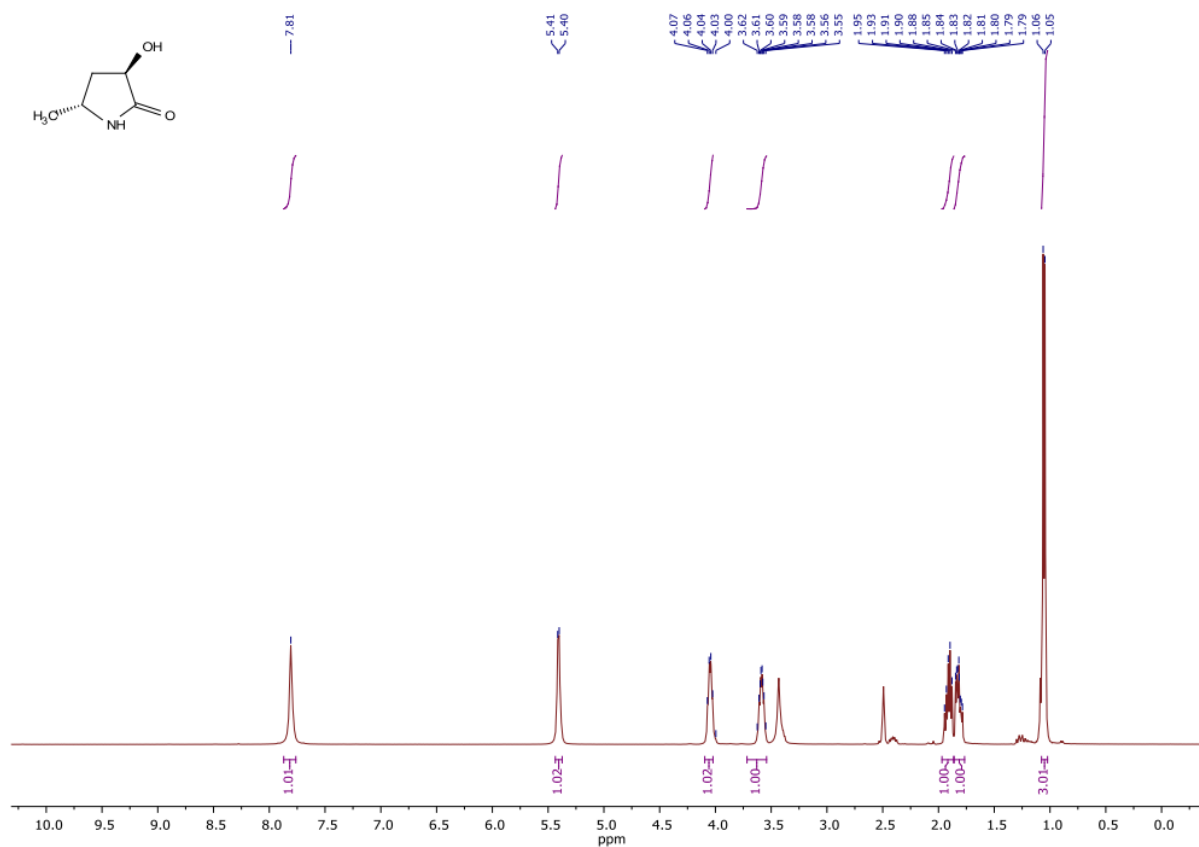
Сполуку отримали шляхом гідрування 2с в присутності Pt-C



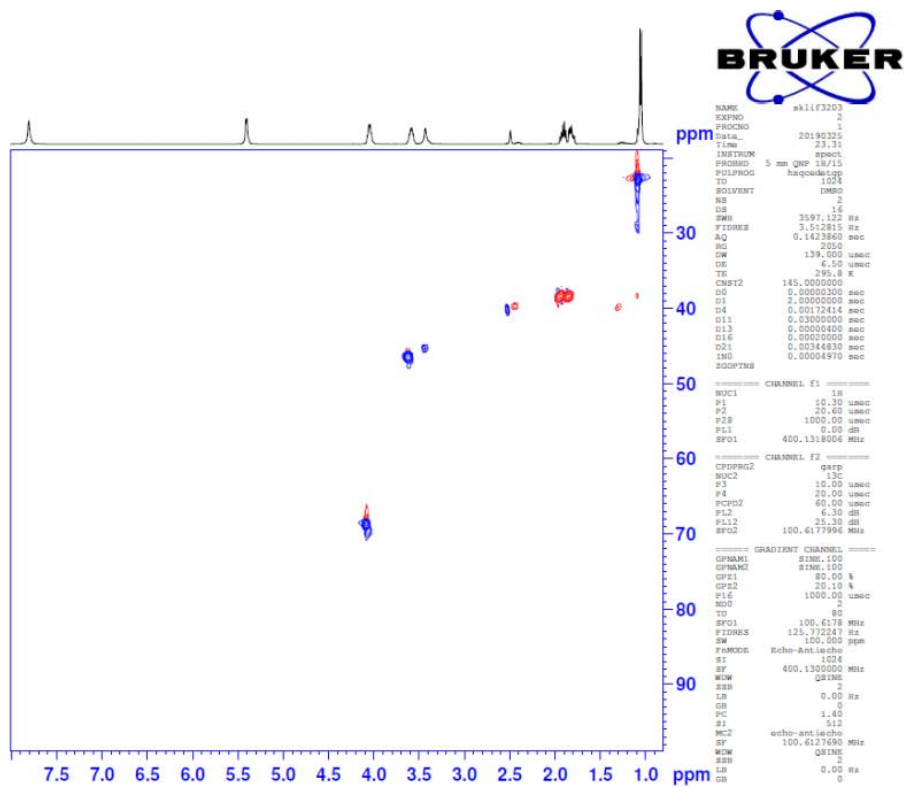
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6)



^{13}C { ^1H } ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6)

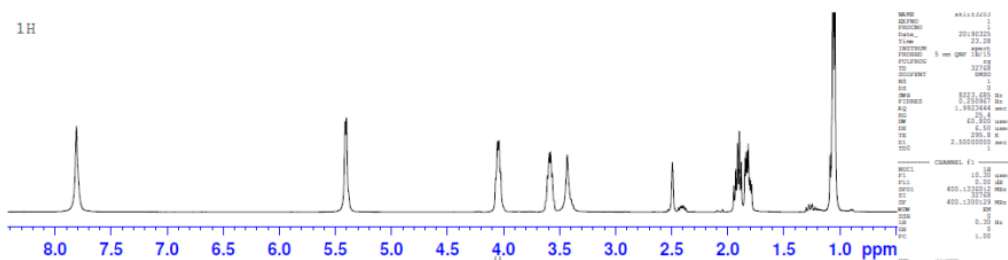
3-Гідрокси-5-метилпіролідин-2-он (1с, са. 1:10 суміш *цис* та *транс* ізомерів)

HSQC

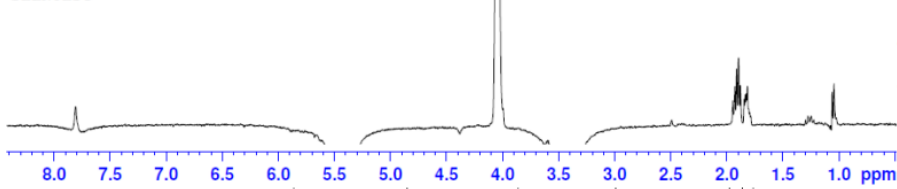


HSQC

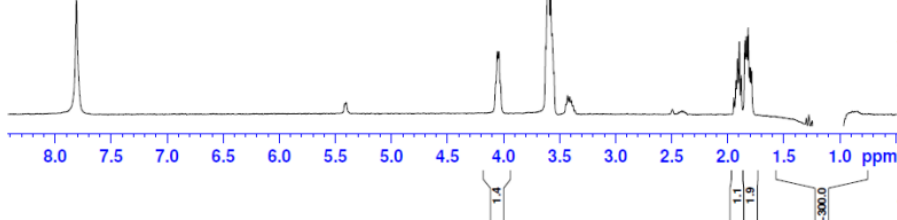
1H



SELNOESY



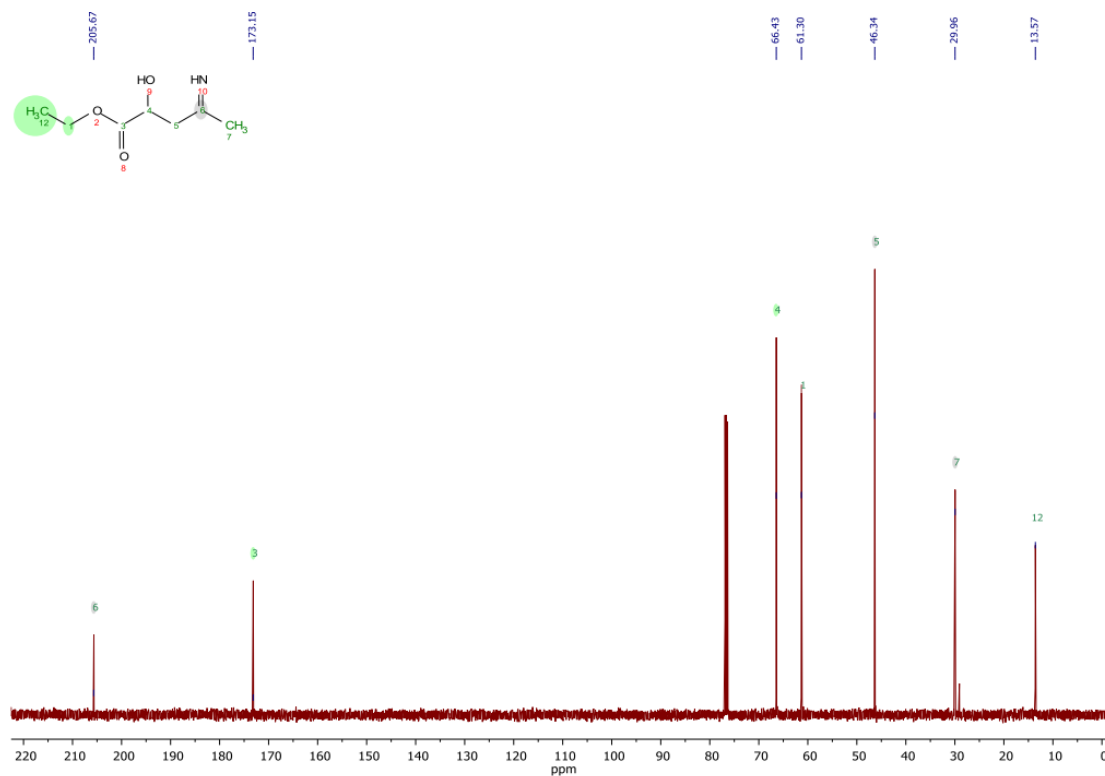
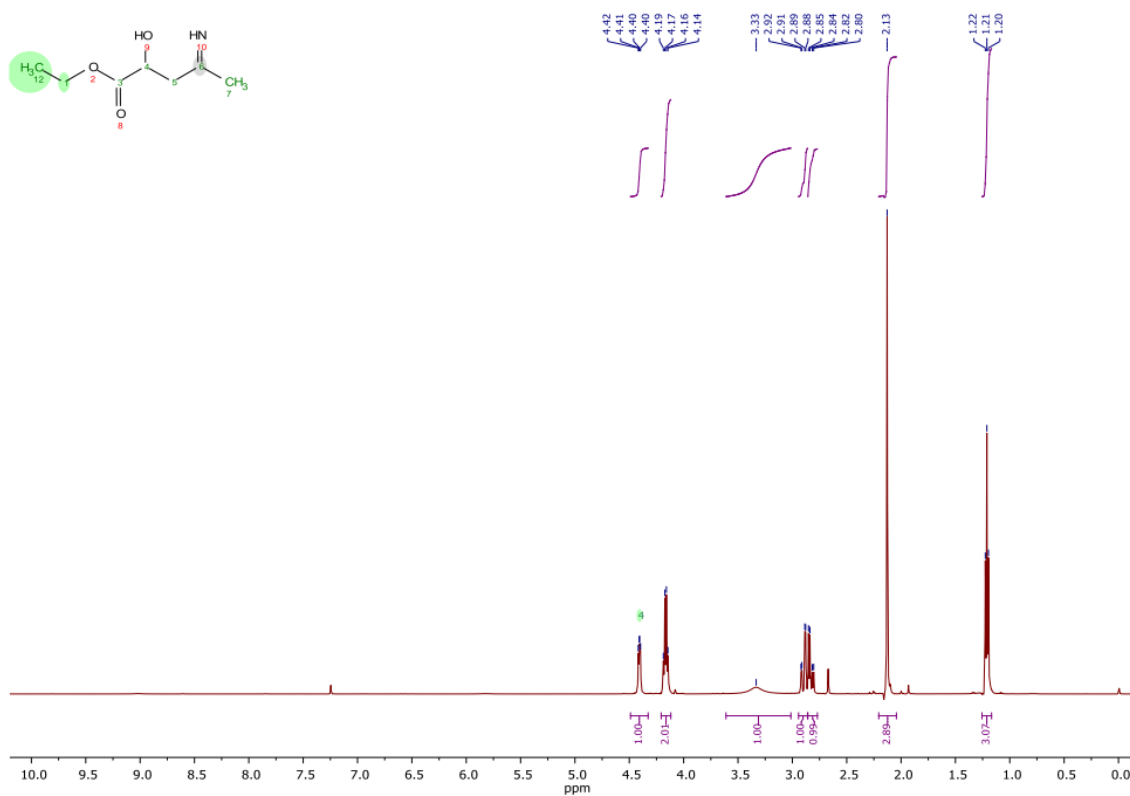
SELNOESY

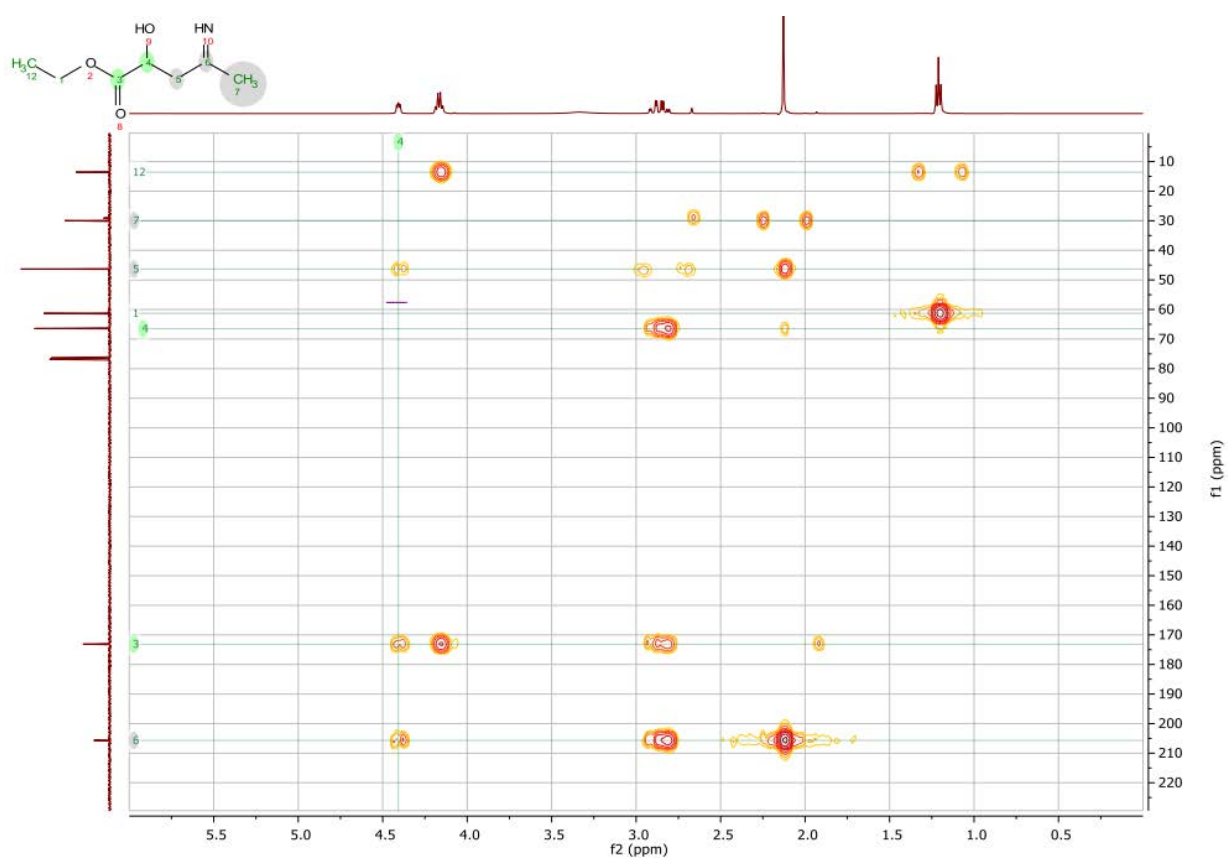
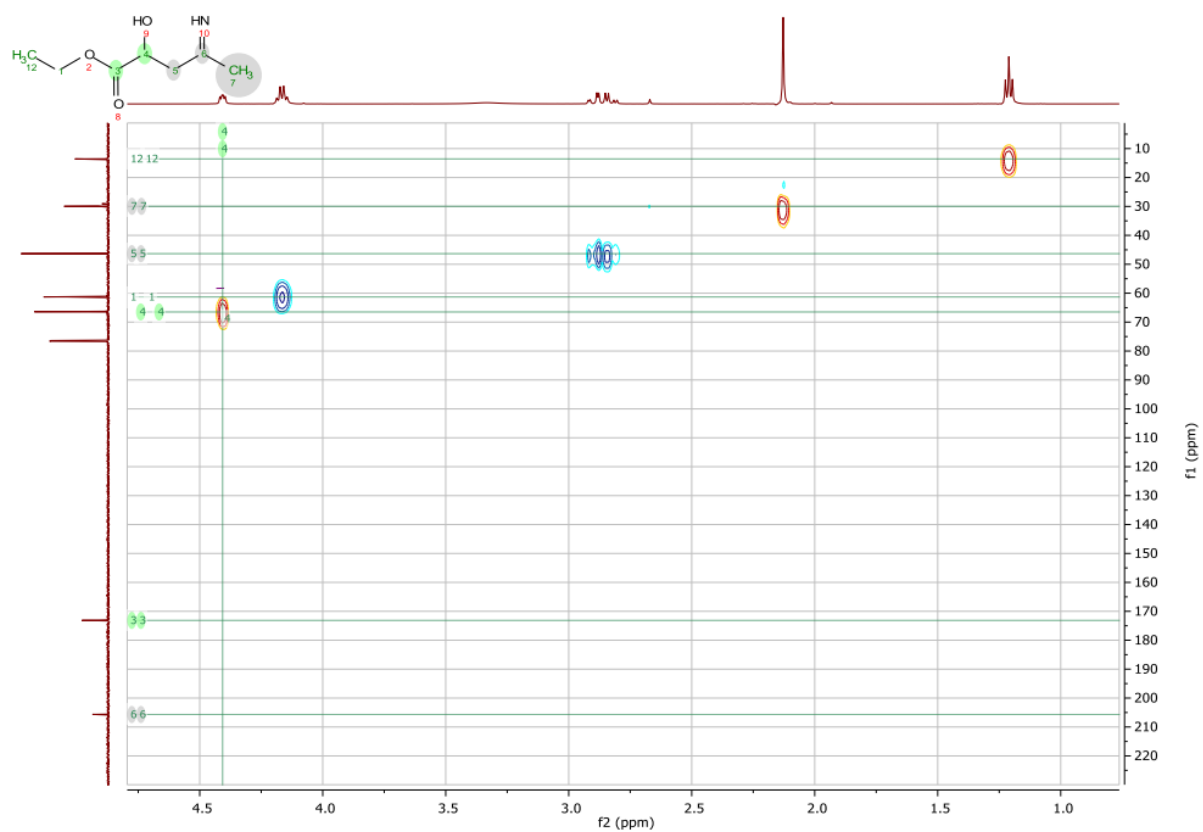


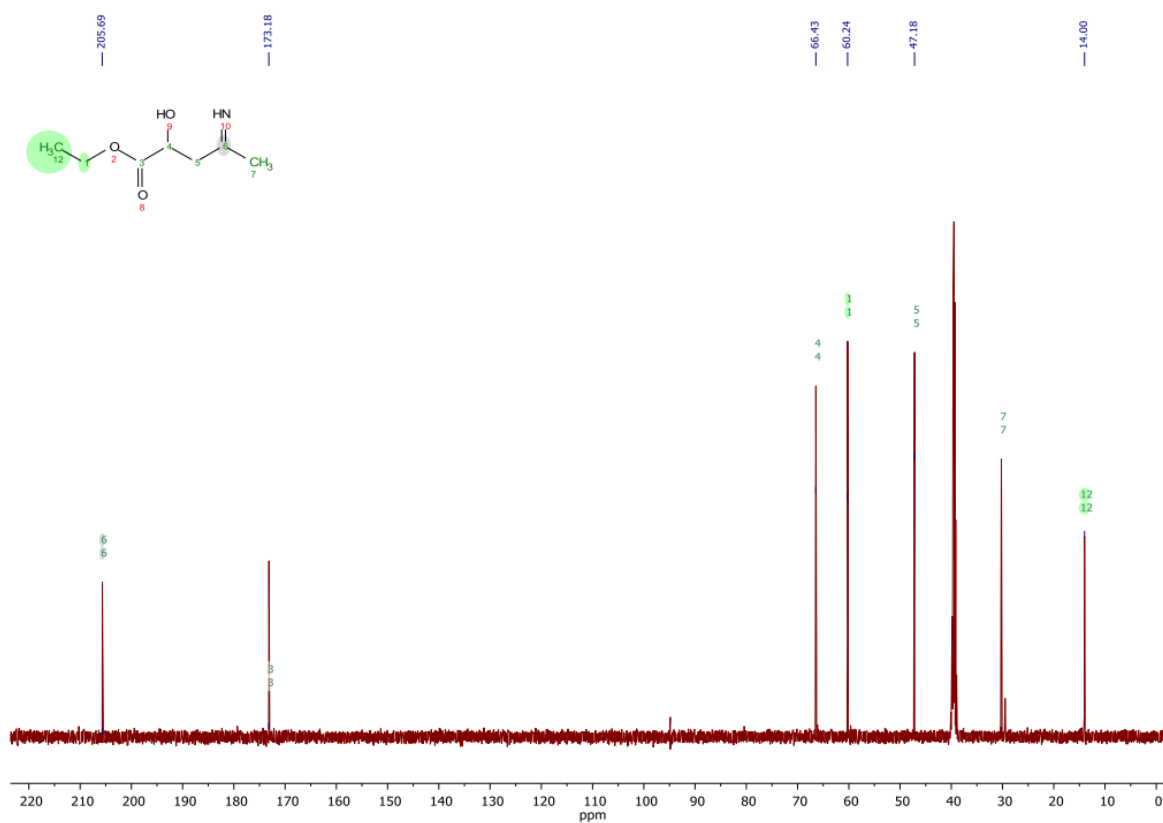
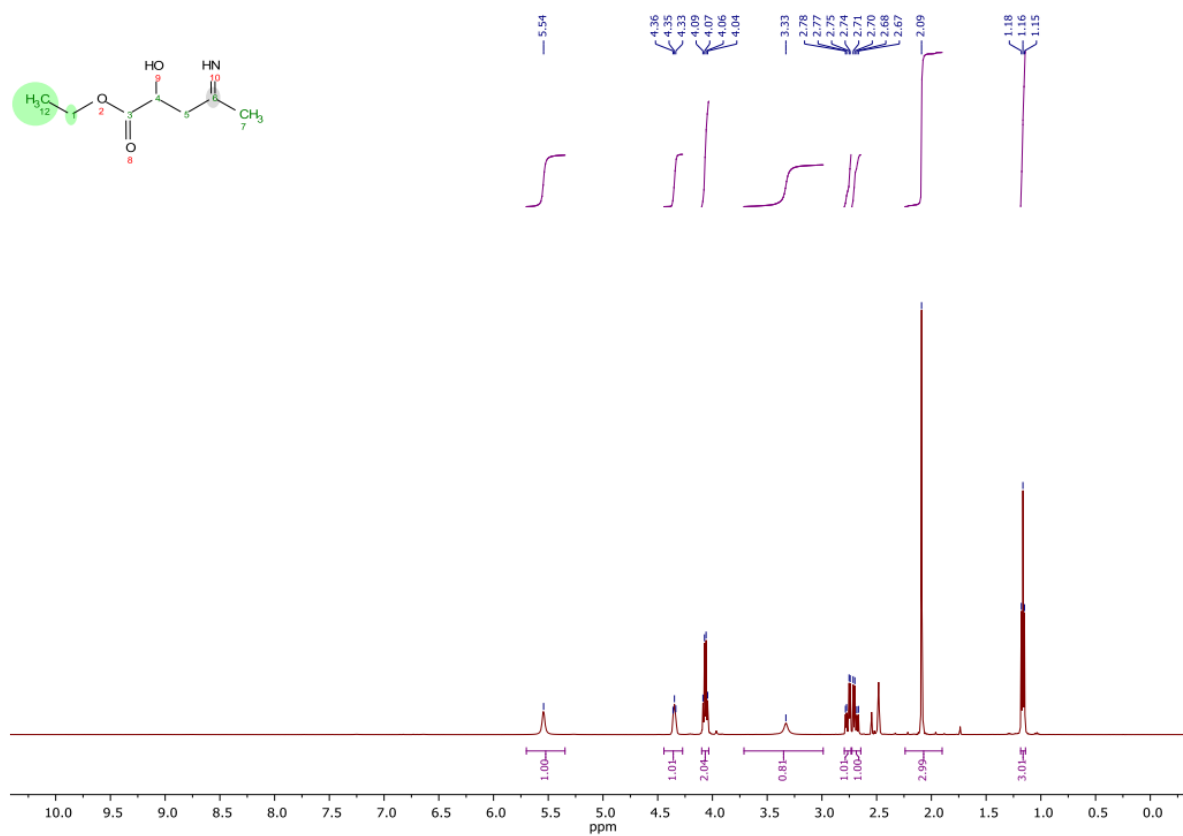
H-H NOE

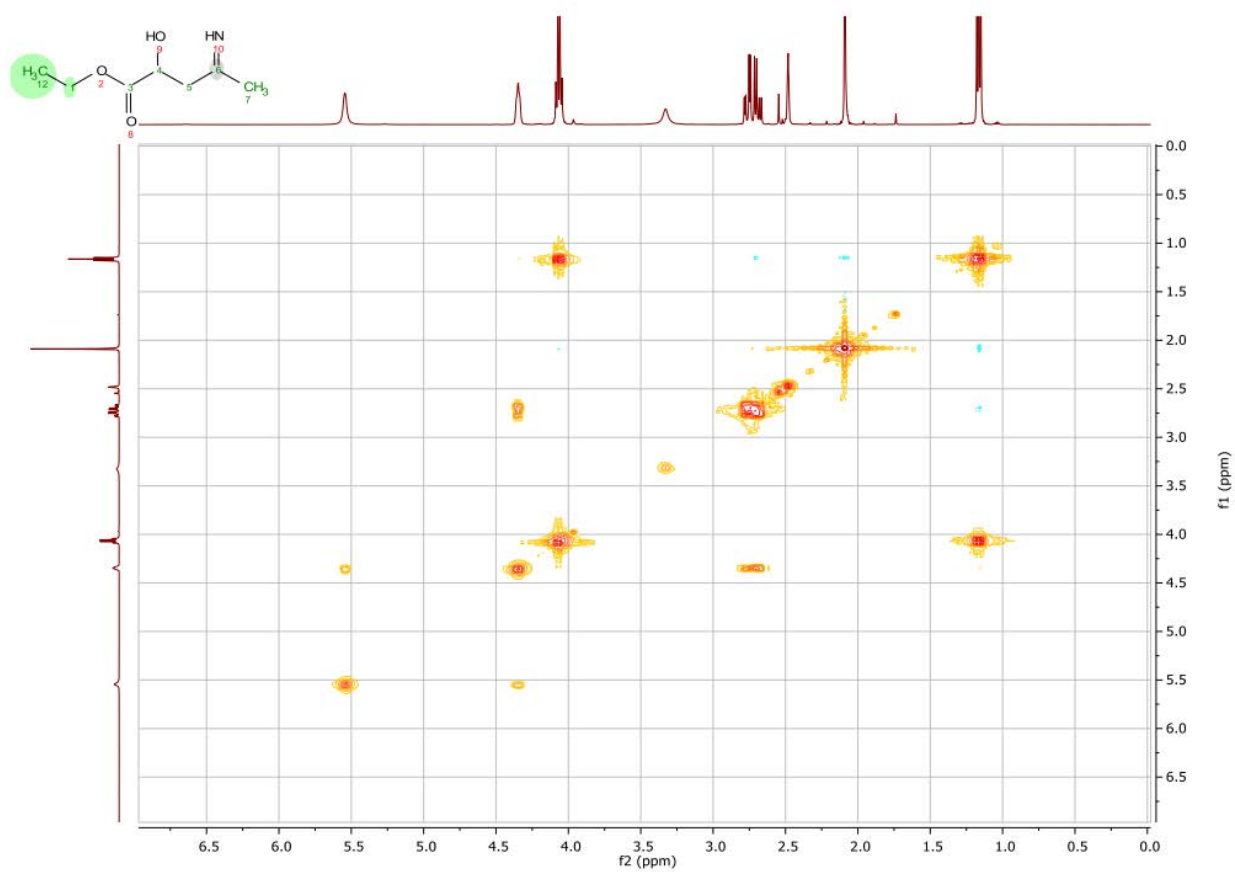
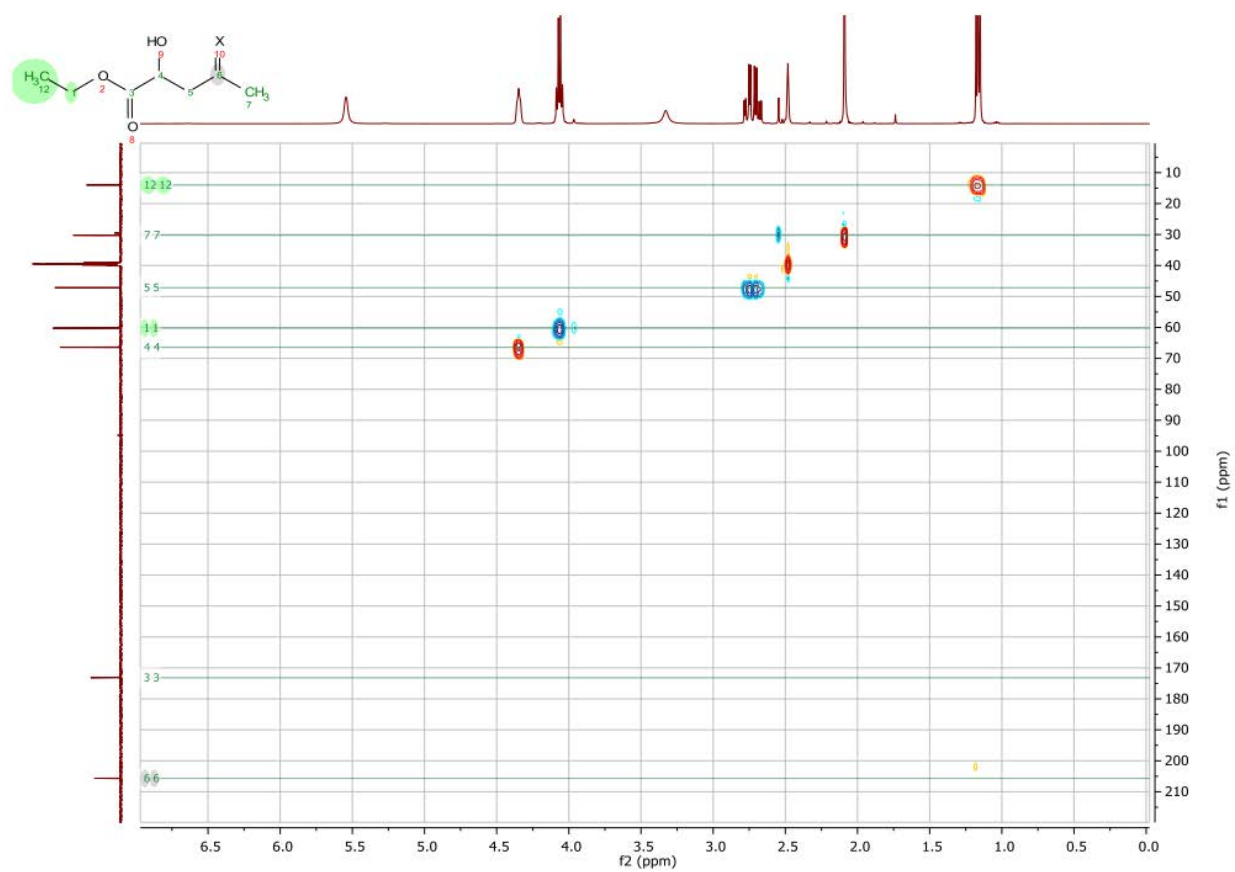
Етил 2-гідрокси-4-імінопентаноат

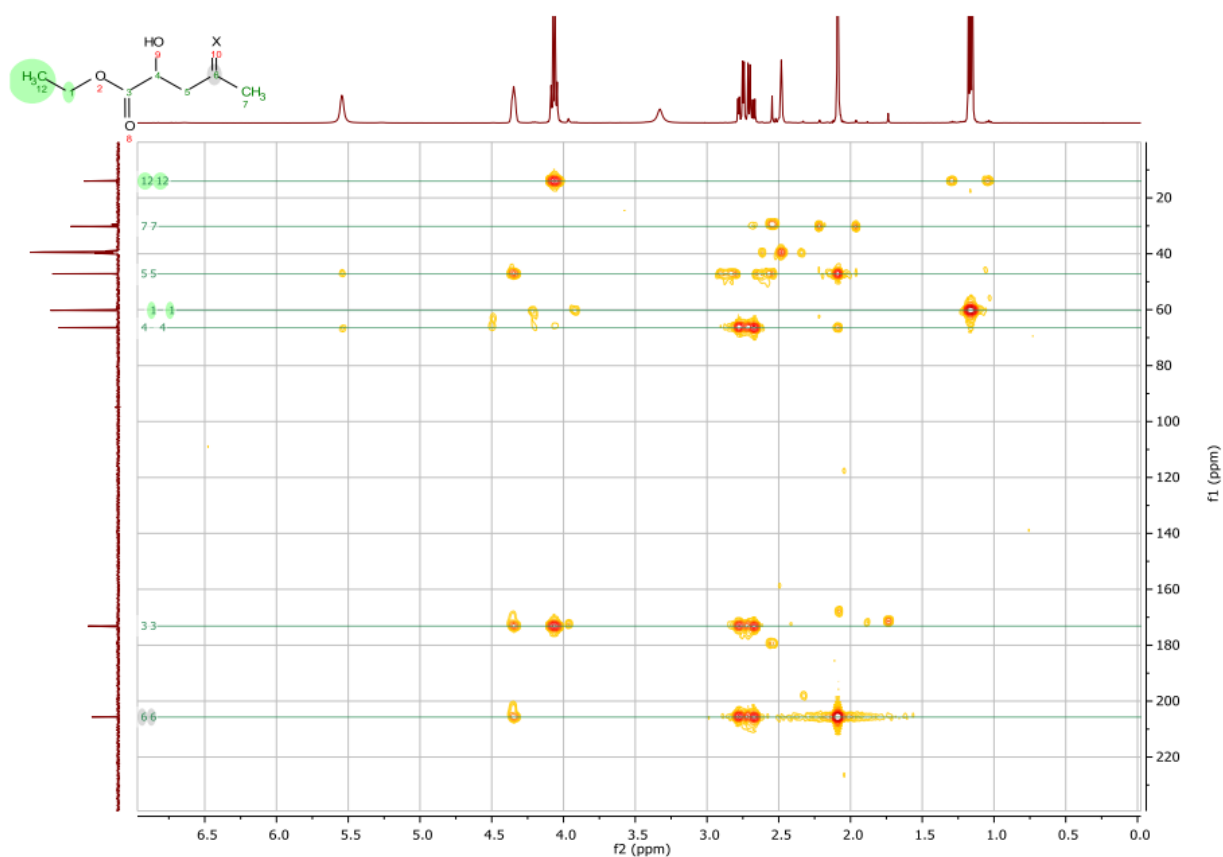
Сполуку отримали замість 1с при гідруванні в присутності Pd-C







COSY (DMSO- d_6)HSQC (DMSO- d_6)

HMBC (DMSO-d₆)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.41 (дд, J = 6.6, 4.0 Гц, 1H), 4.17 (кв, J = 7.0 Гц, 2H), 3.33 (с, 1H), 2.90 (дд, J = 17.3, 4.0 Гц, 1H), 2.83 (дд, J = 17.3, 6.6 Гц, 1H), 2.13 (с, 3H), 1.21 (т, J = 7.0 Гц, 3H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 5.54 (с, 1H), 4.35 (т, J = 6.3 Гц, 1H), 4.07 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 3.33 (с, 1H), 2.76 (дд, J = 16.4, 5.0 Гц, 1H), 2.69 (дд, J = 16.5, 7.6 Гц, 1H), 2.09 (с, 3H), 1.16 (т, J = 7.1 Гц, 3H).

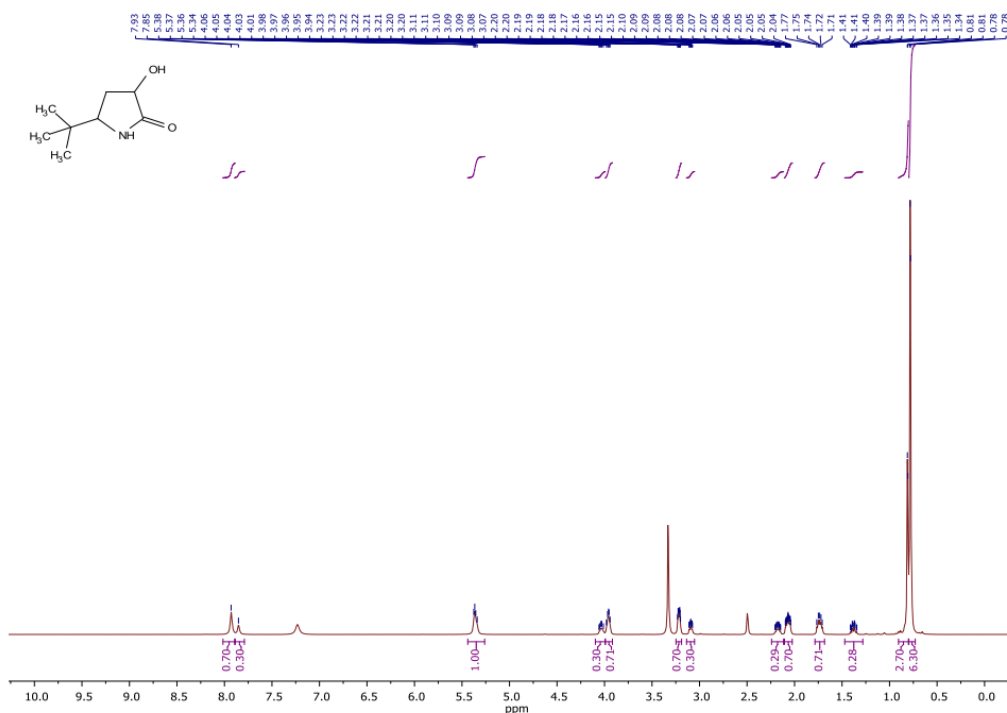
¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 205.7, 173.2, 66.4, 61.3, 46.3, 30.0, 13.6.

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 205.7, 173.2, 66.4, 60.2, 47.2, 14.0.

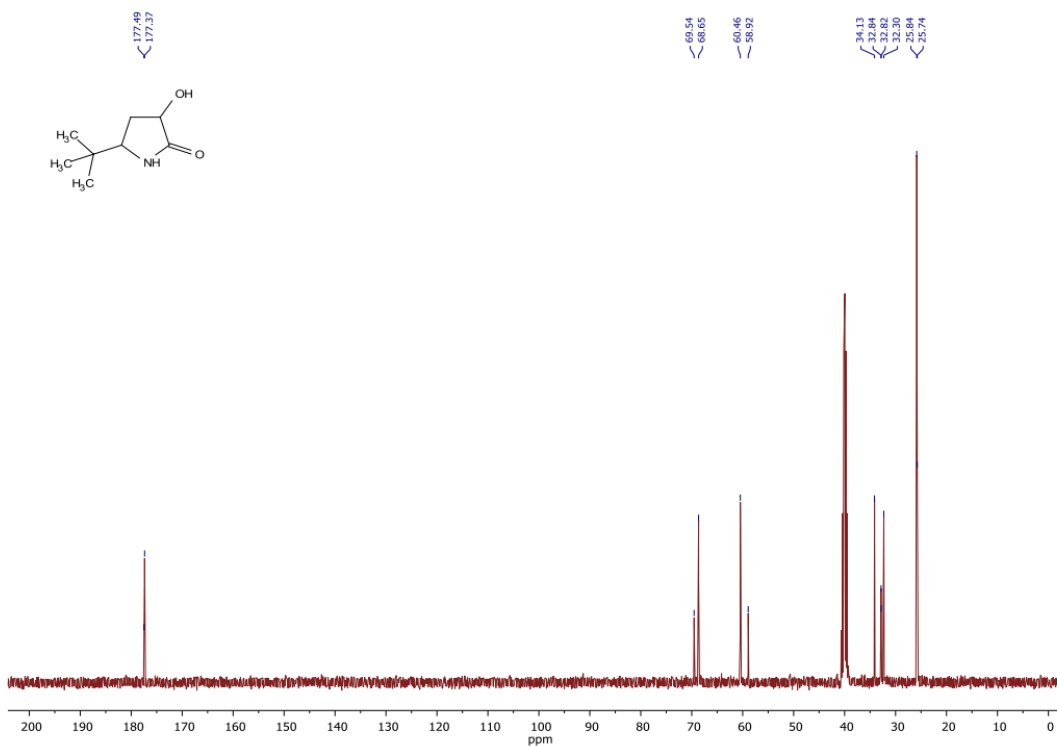
LC/MS (CI): m/z = 160 [M+H]⁺. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ розраховано C₇H₁₄NO₃ 160.0968, знайдено 160.0972.

Сполука 1d

5-трет-бутил-3-гідроксипіролідин-2-он (1d, 3:7 суміш *цис* та *транс* діастереомерів)

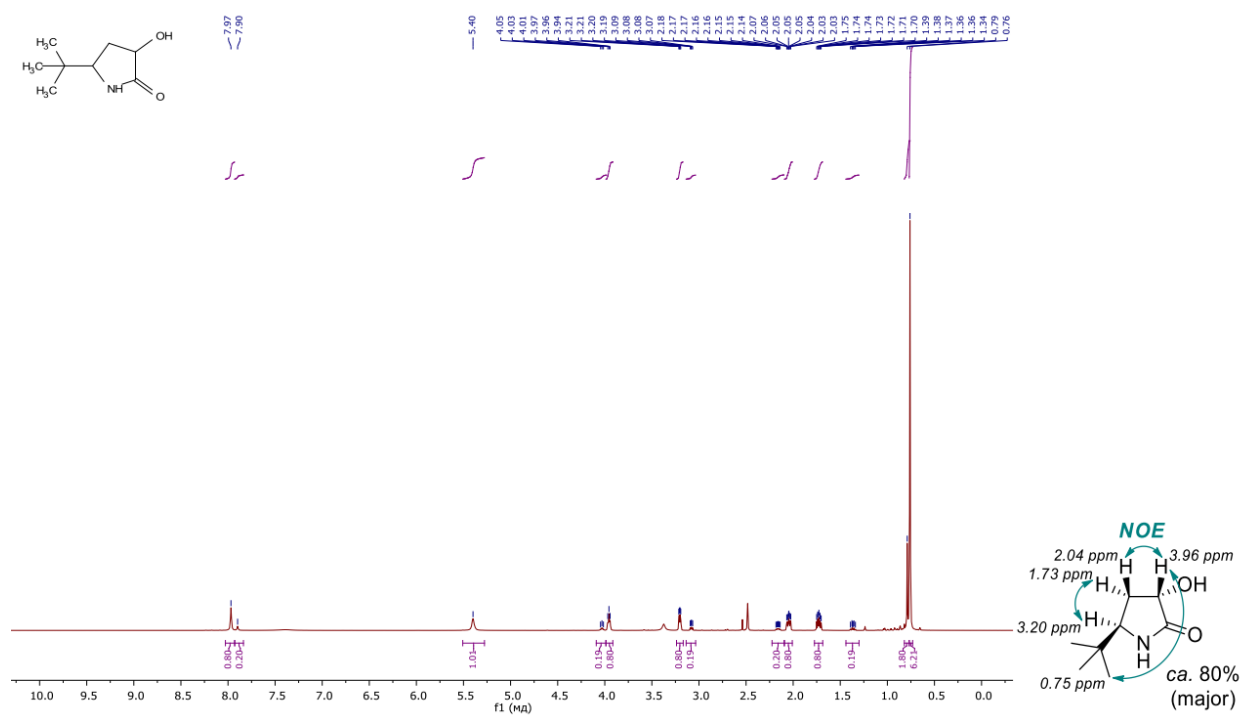


^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6)

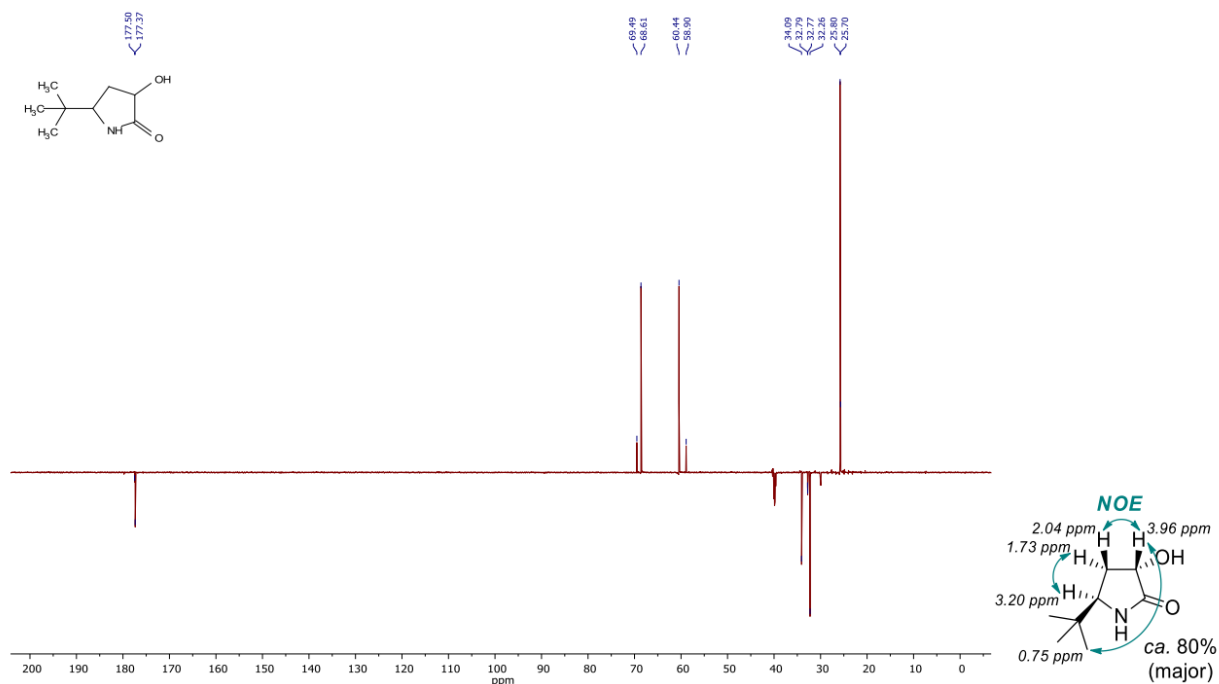


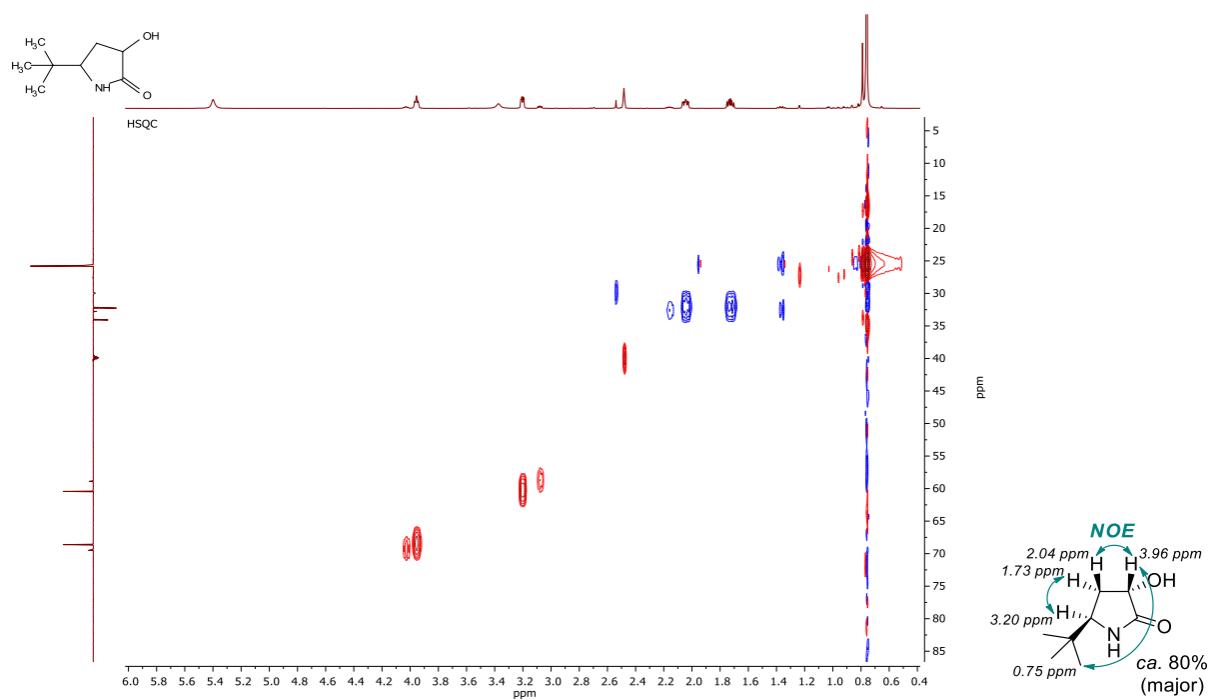
$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6)

5-трет-бутил-3-гідроксипіролідин-2-он (1d, 1:4, 3:7 суміш *цис* та *транс* діастереомерів)

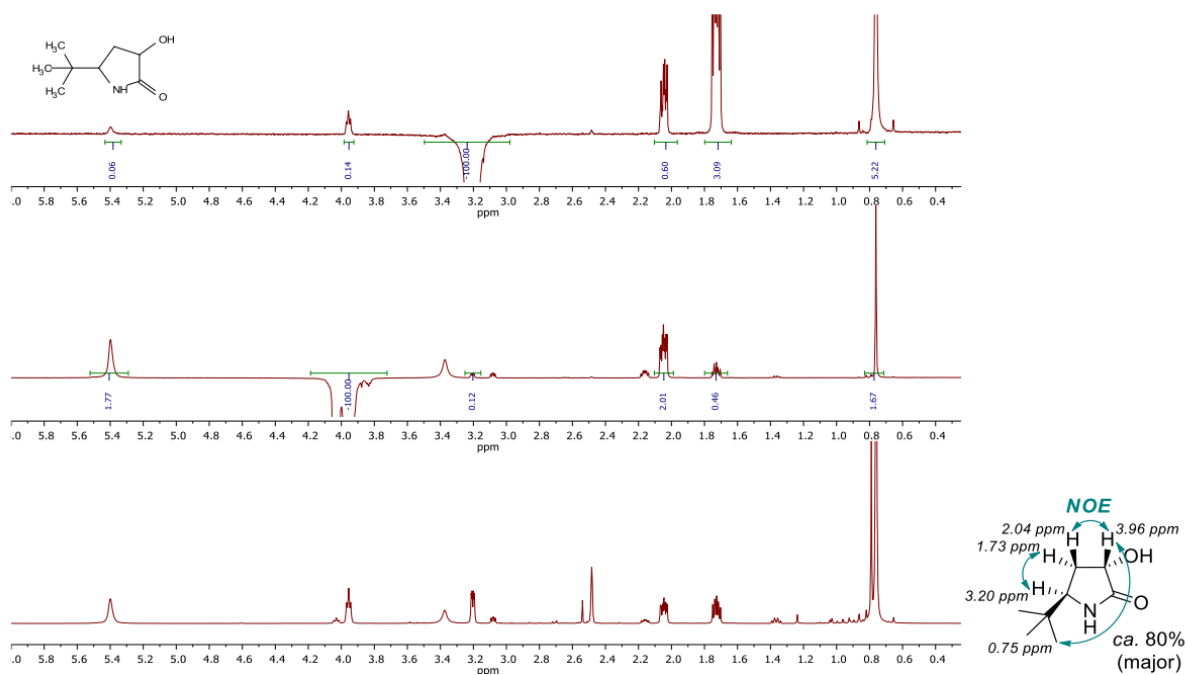


5-трет-бутил-3-гідроксипіролідин-2-он (1d, 1:4 суміш *цис* та *транс* діастереомерів)





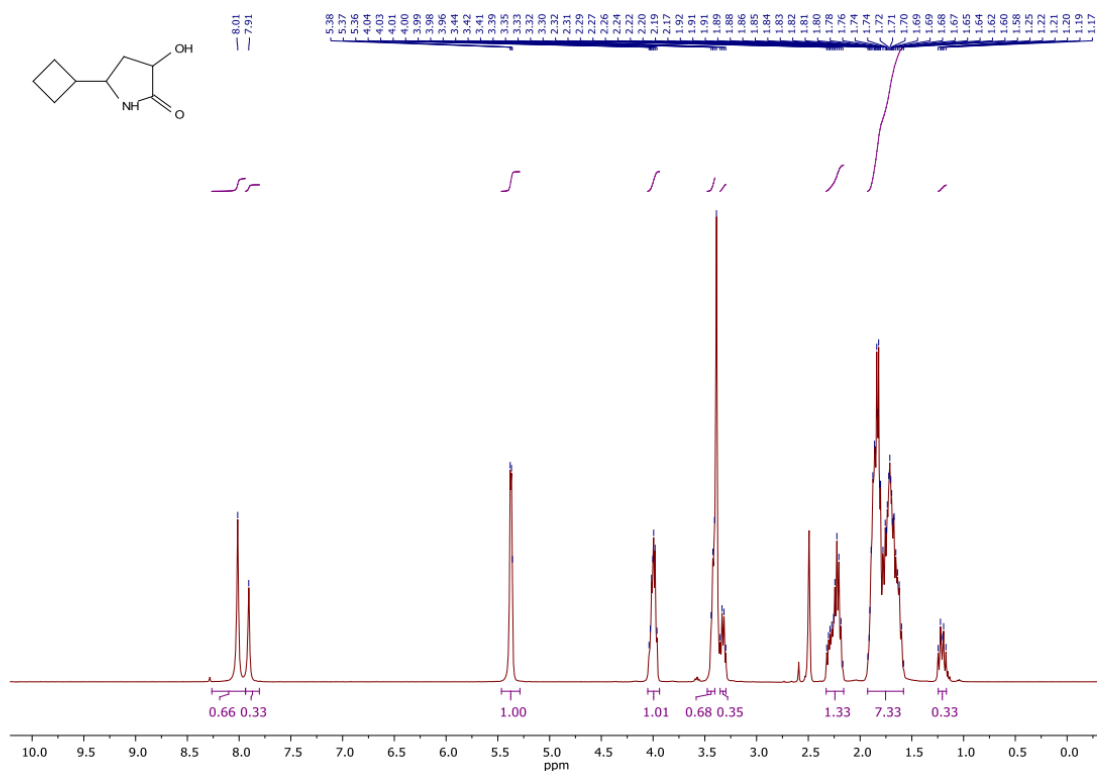
HSQC



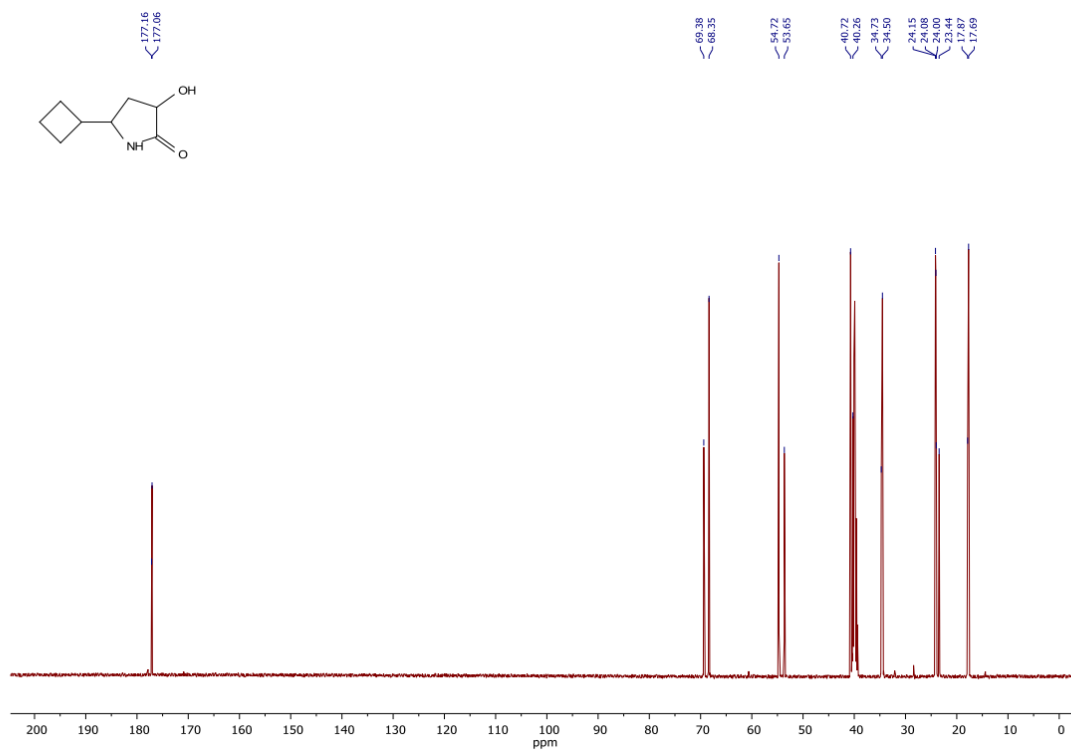
H-H NOE

Сполука 1e

5-Циклобутил-3-гідроксипіролідин-2-он (1e, 1:2 суміш *цис* та *транс* діастереомерів)

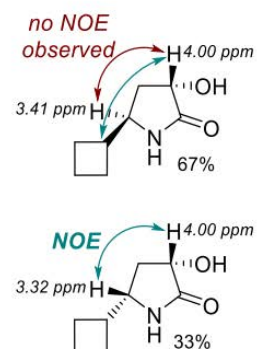
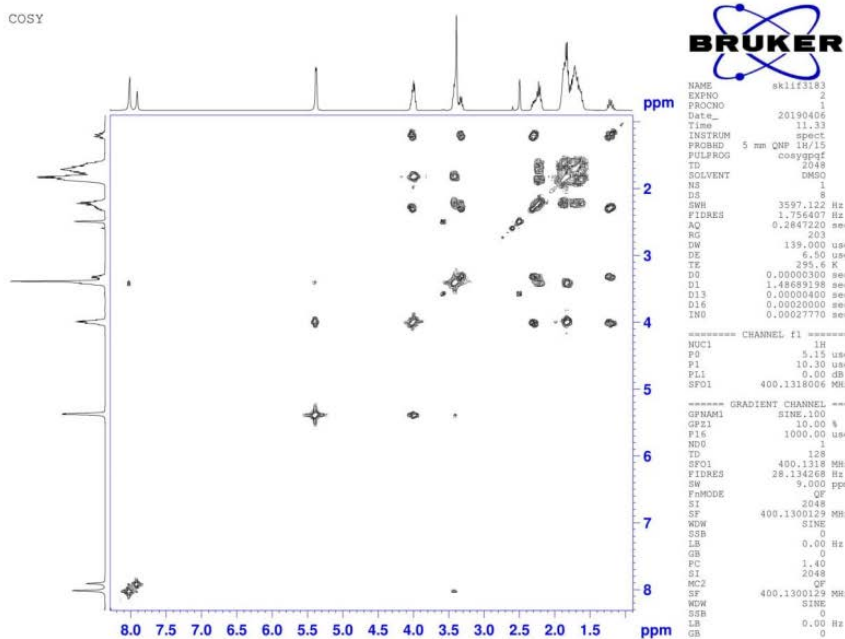


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)



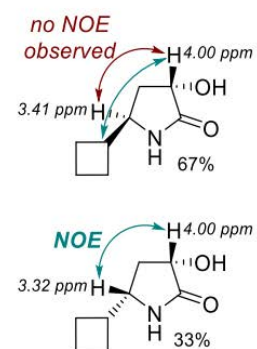
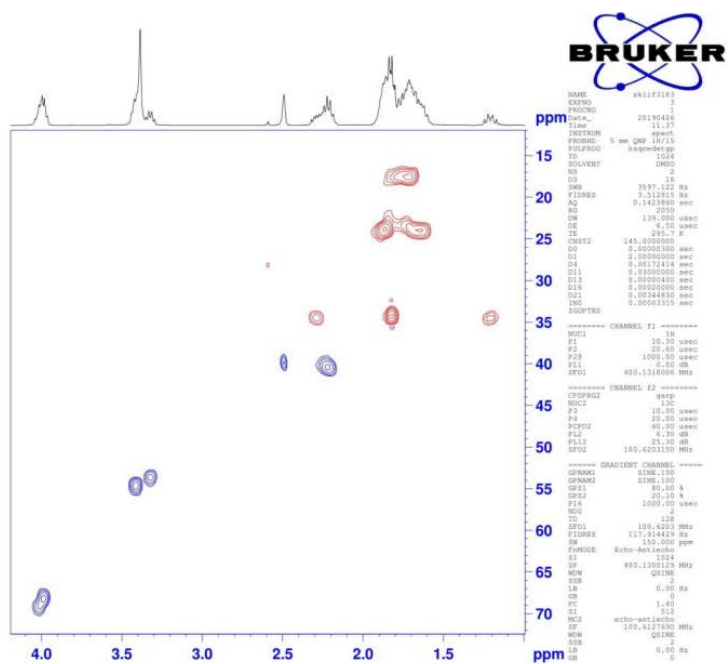
¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆)

COSY

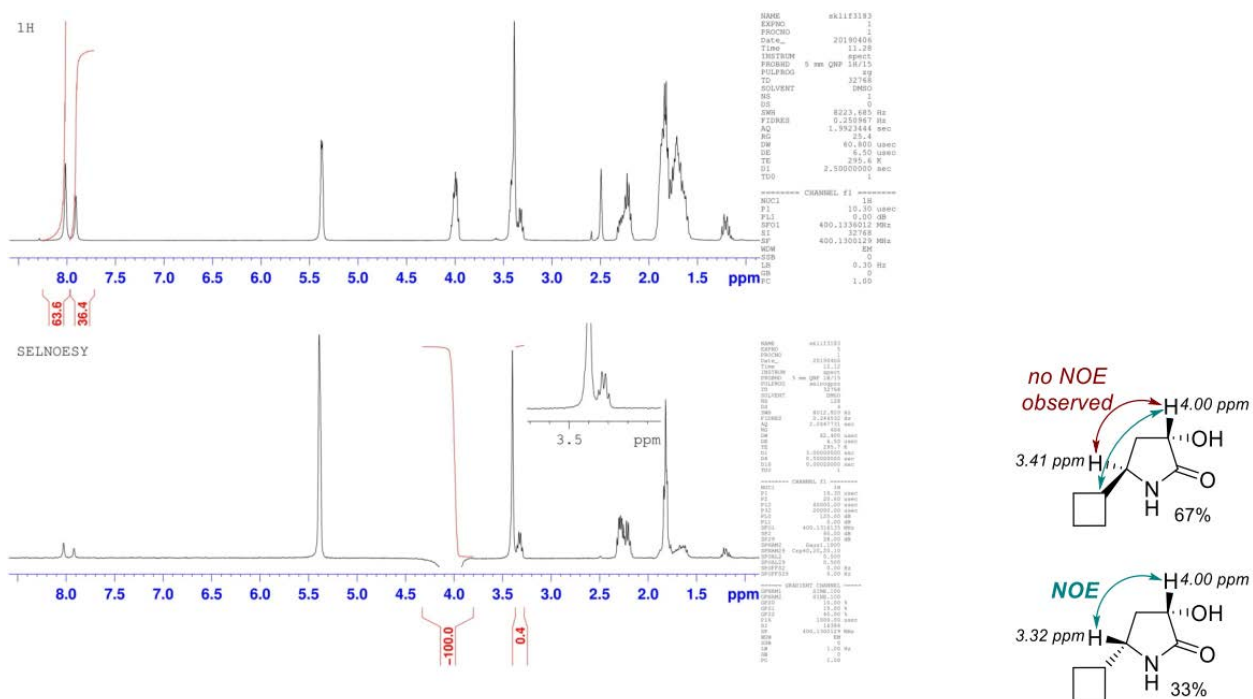


COSY

HSQC

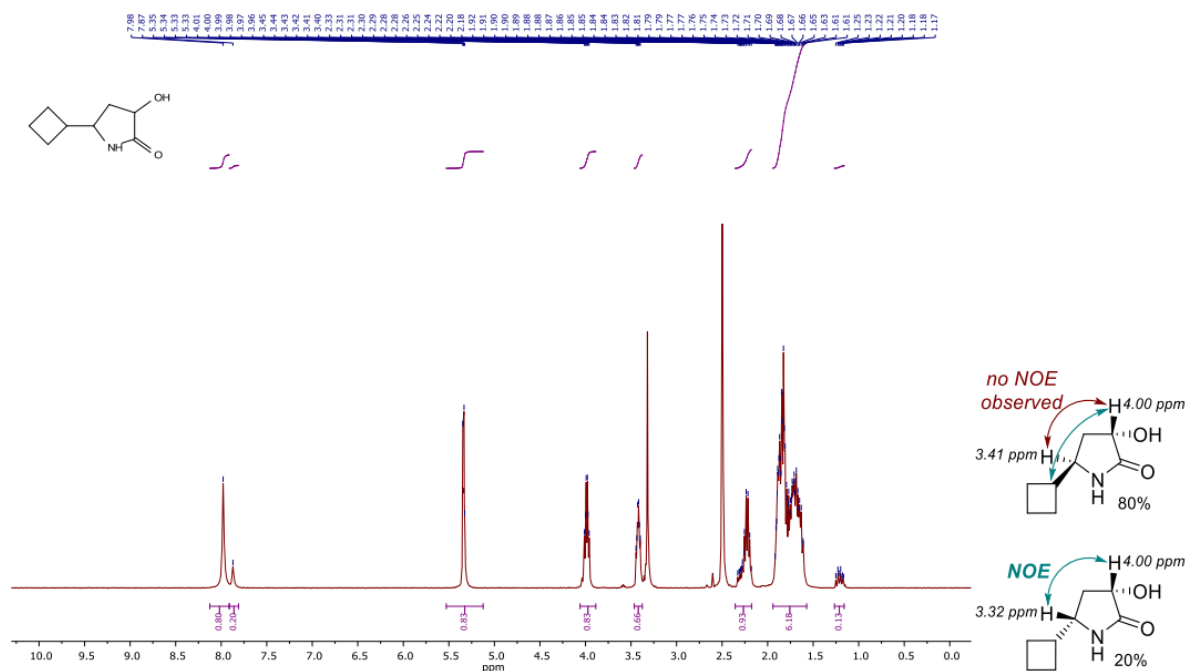


HSQC

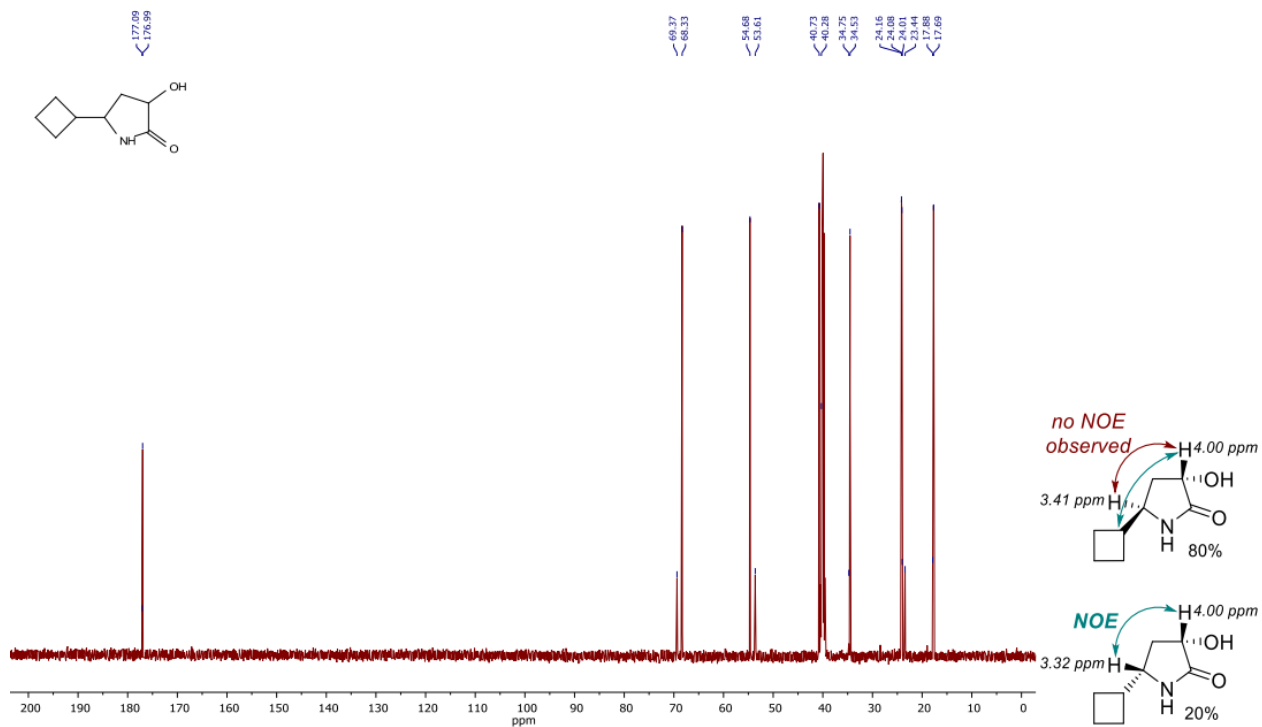


H-H NOE

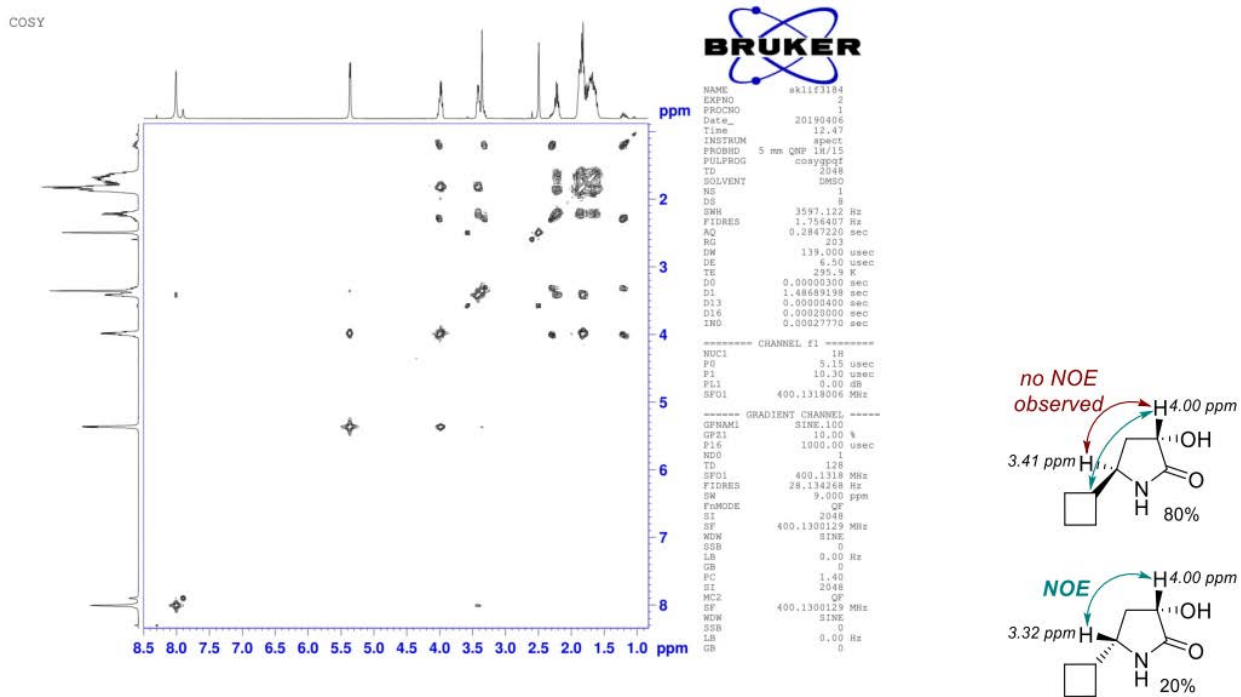
5-Циклобутил-3-гідроксипіролідин-2-он (1e, 1:4 суміш *цис* та *транс* діастереомерів)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6)

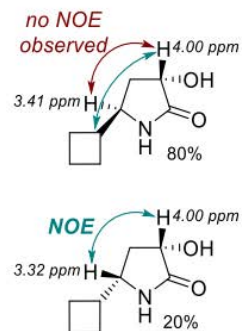
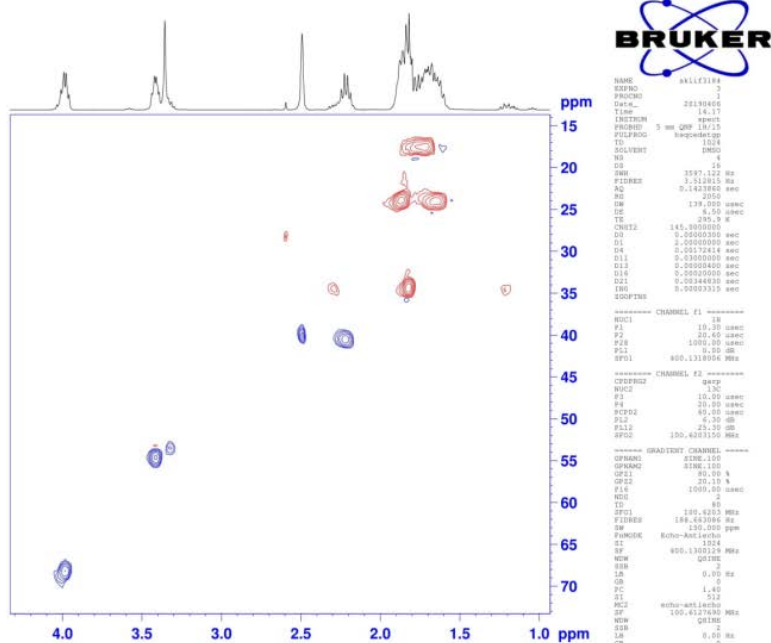


$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6)

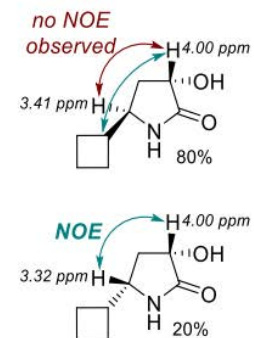
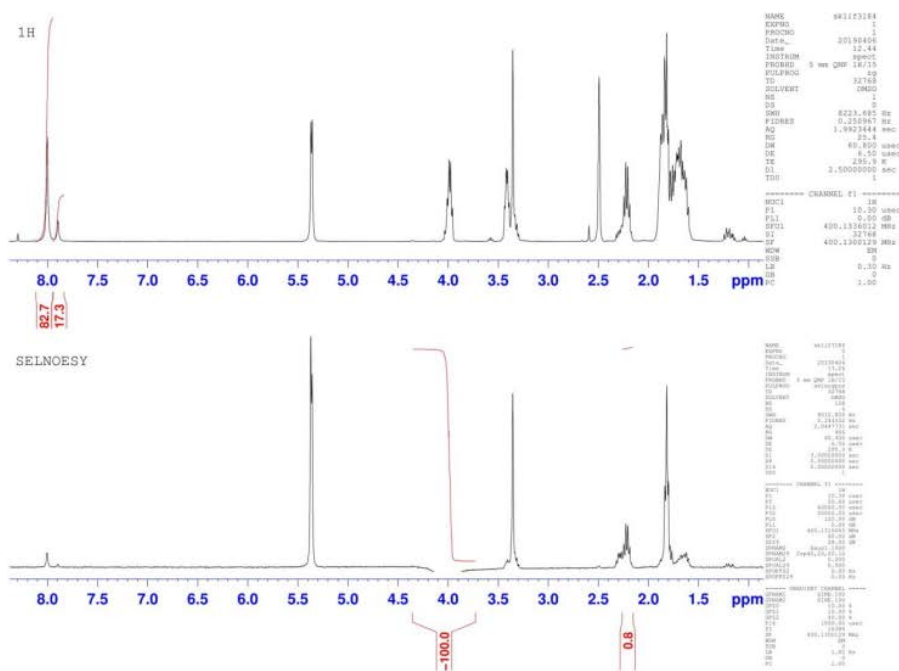


COSY

HSQC



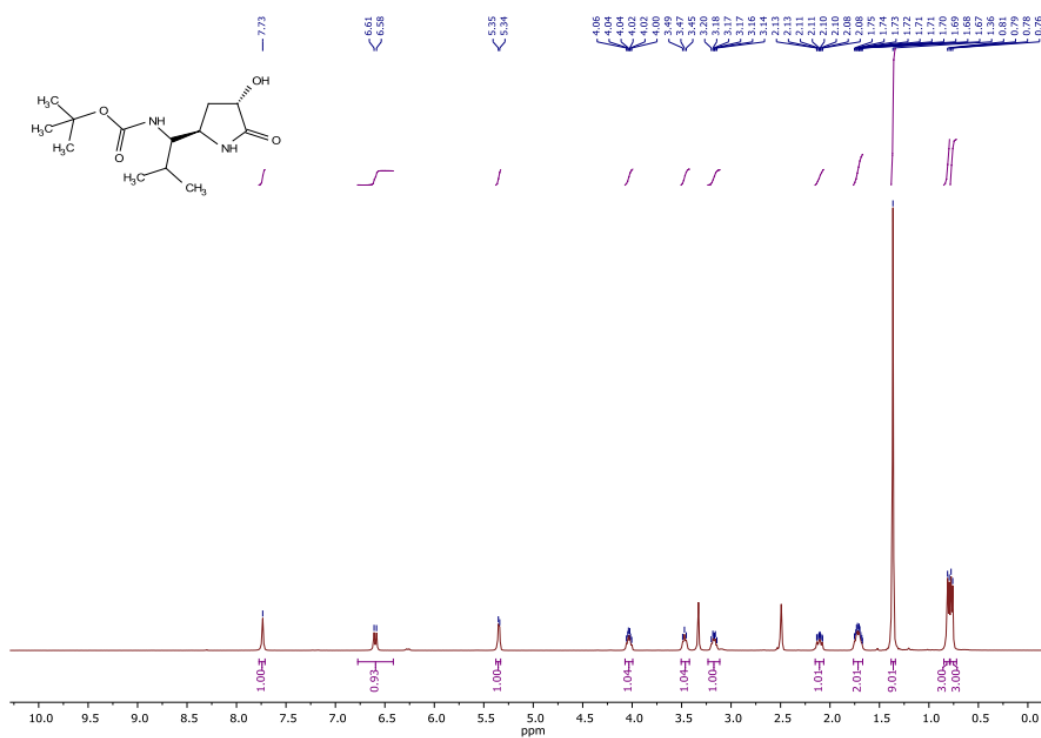
HSQC



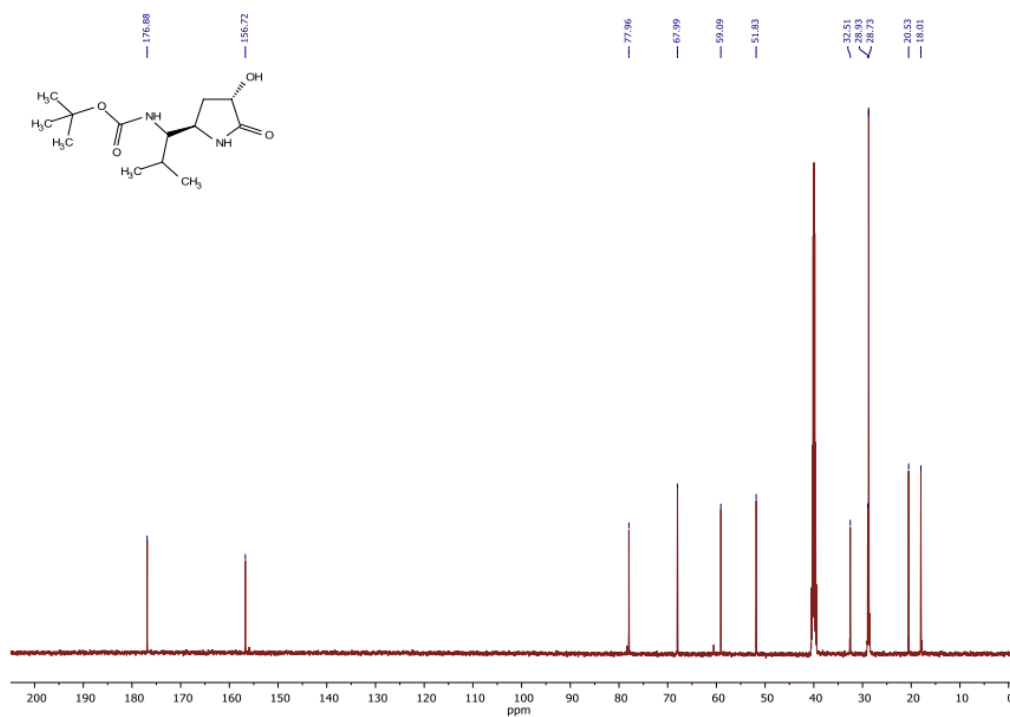
H-H NOE

Сполука 1f

транс-трет-Бутил ((1S)-1-(4-гідрокси-5-оксопіролідин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамат (*транс*-1f)

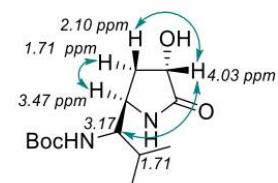
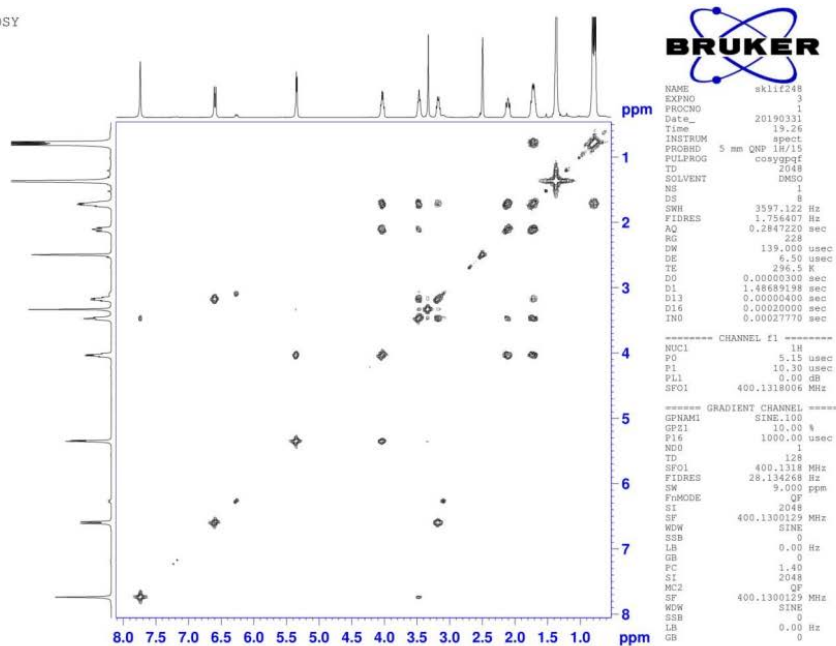


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6)



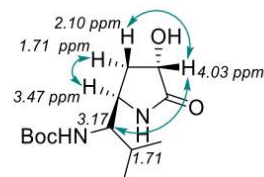
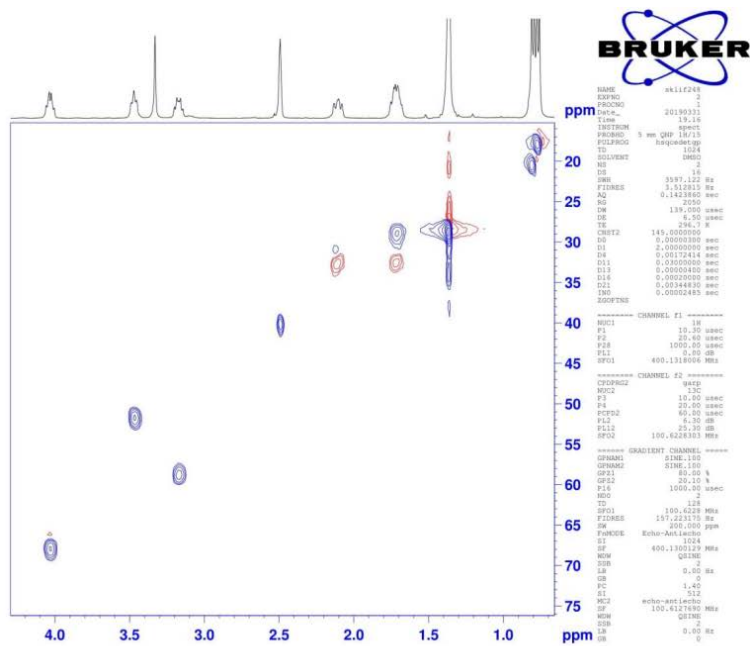
^{13}C { ^1H } ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6)

COSY

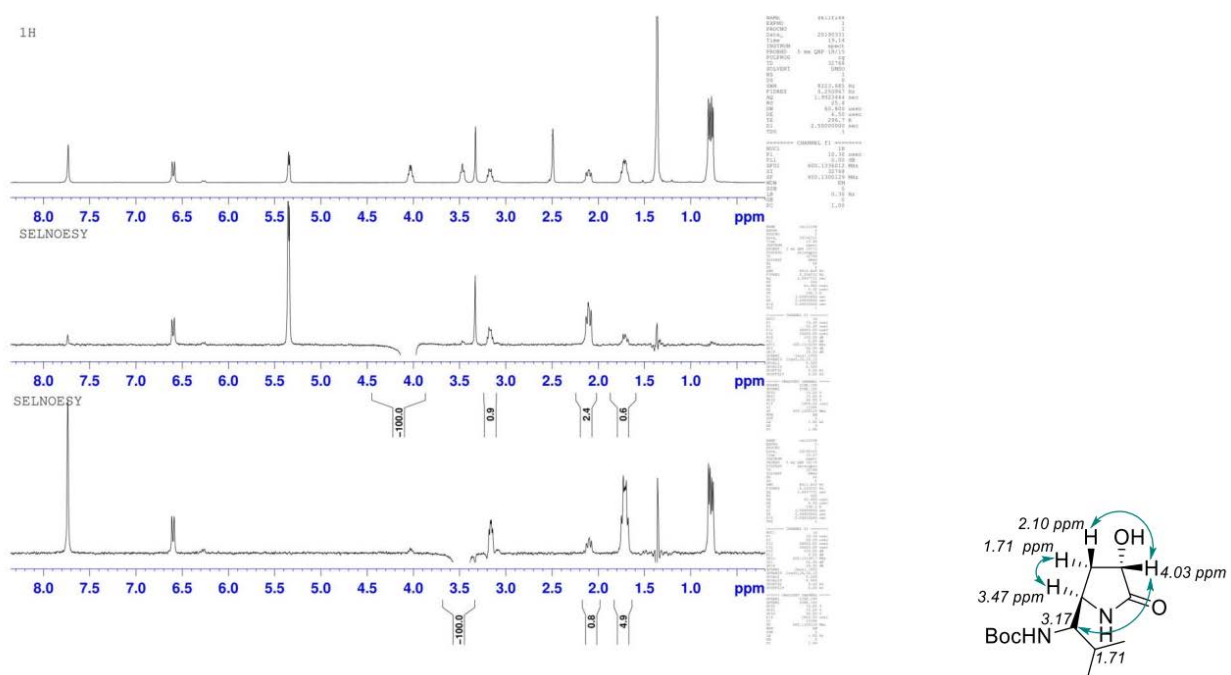


COSY

HSQC



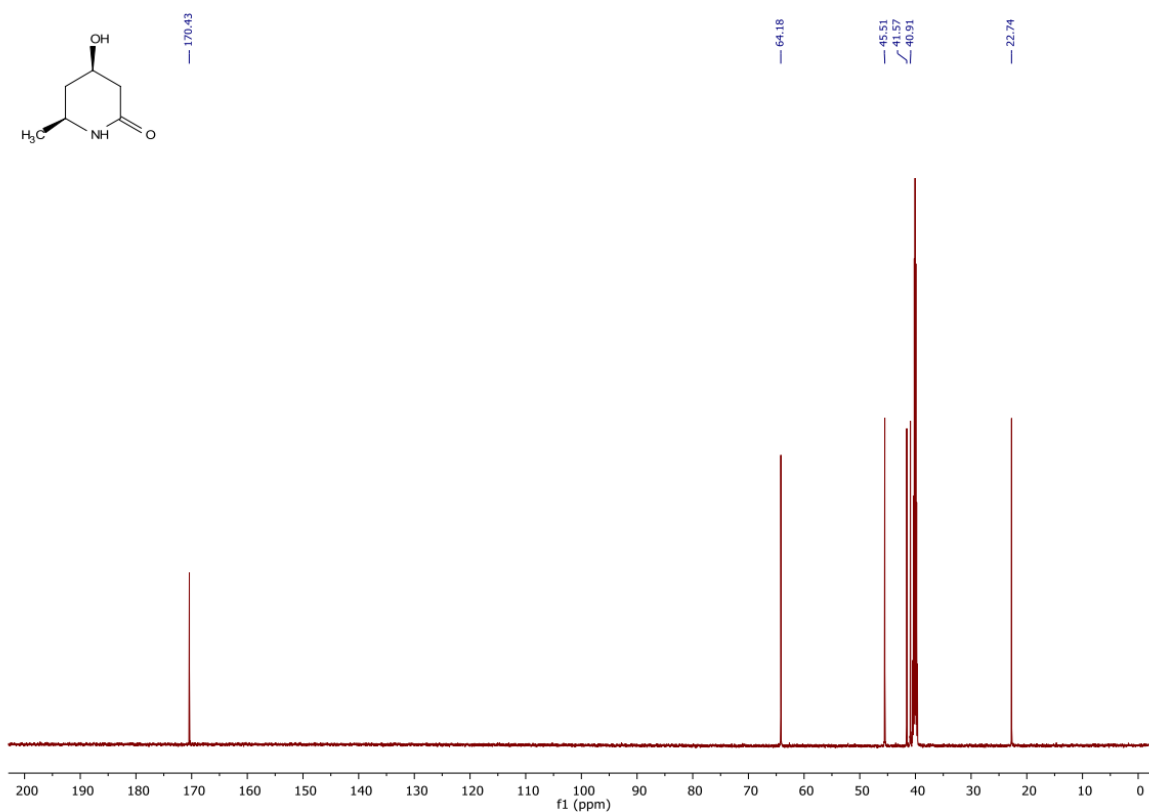
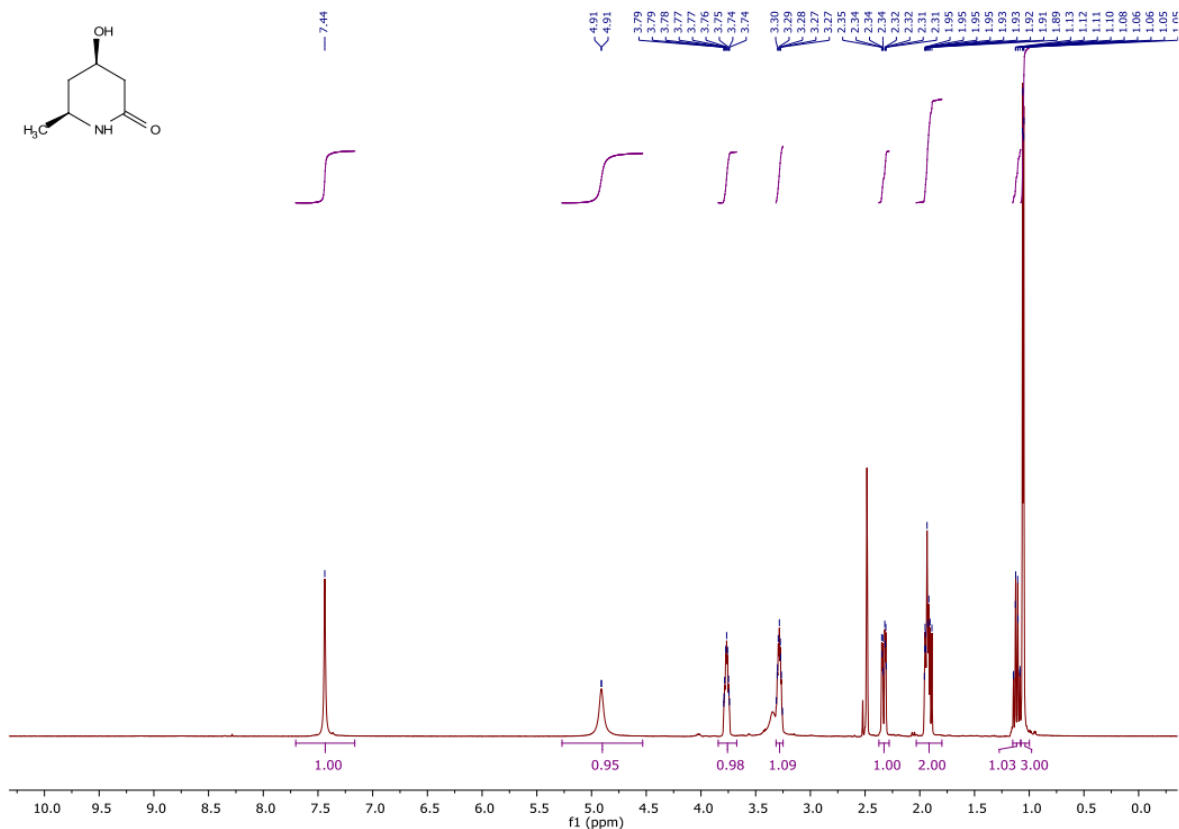
HSQC



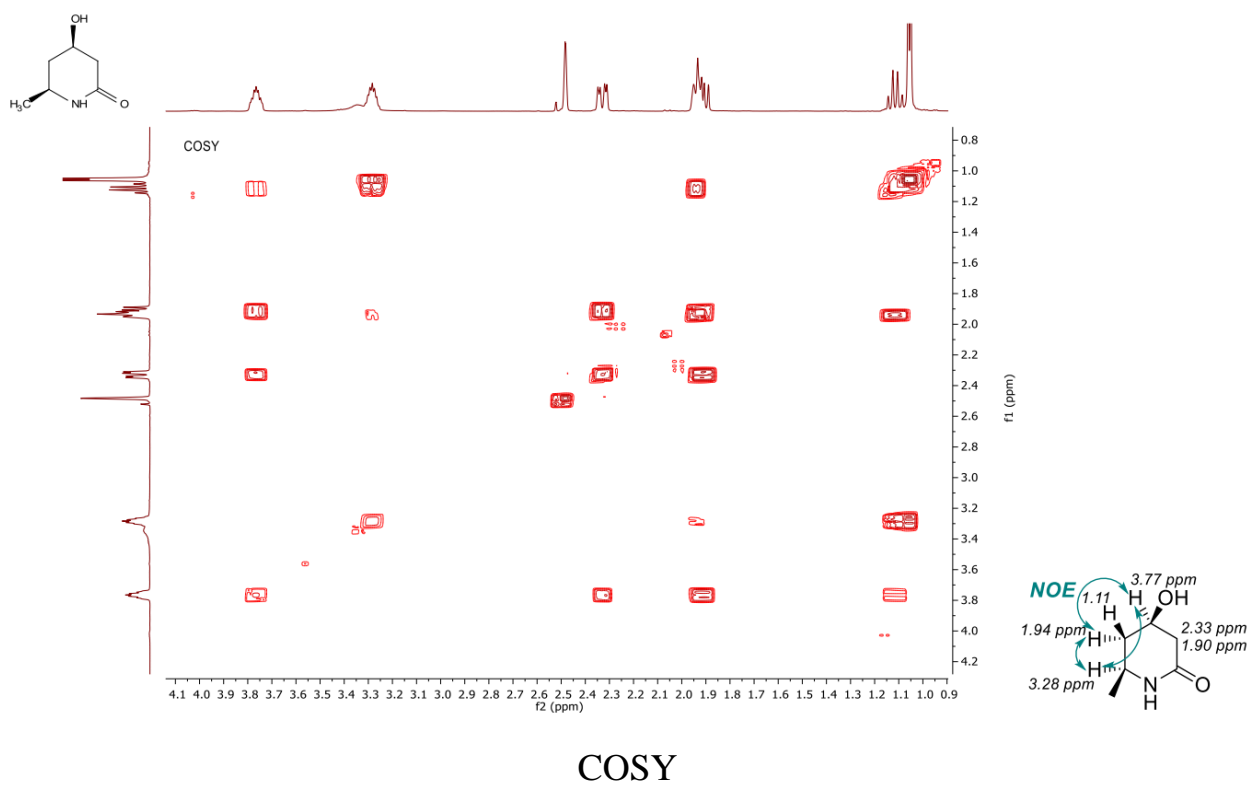
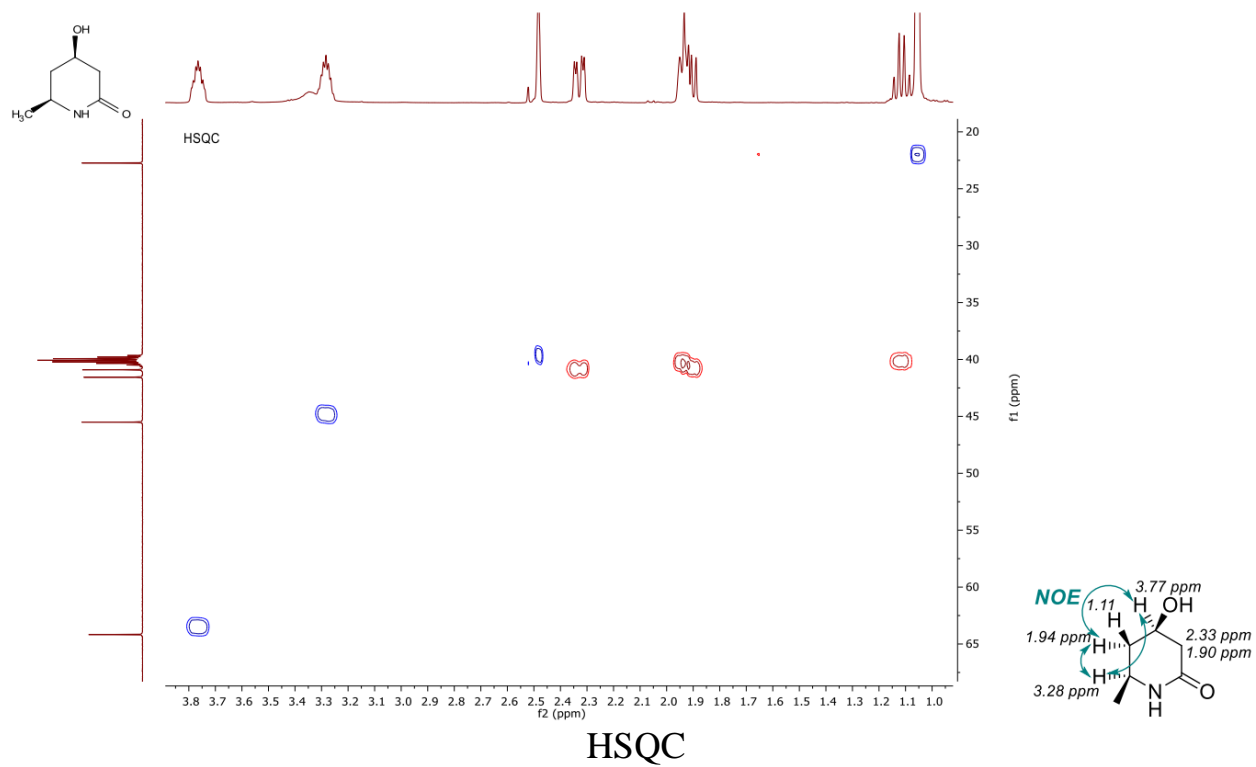
H-H NOE

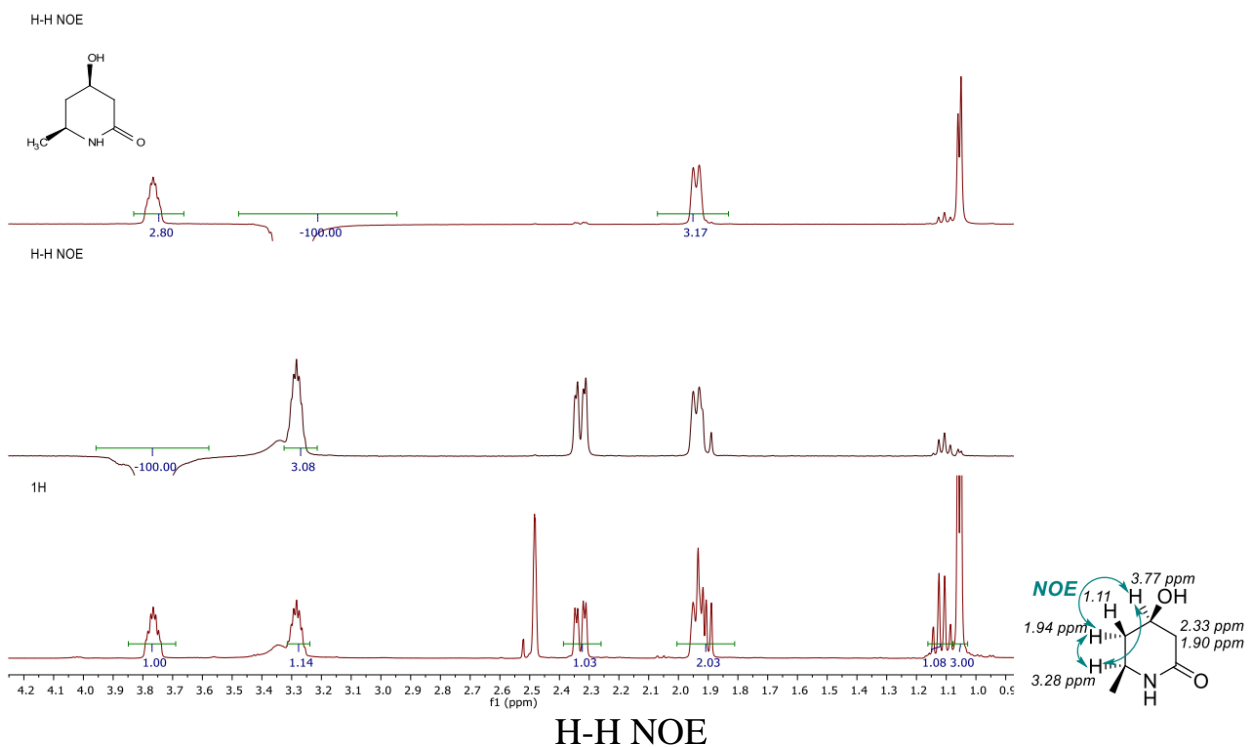
Сполука 3с

цис-(4R*,6S*)-4-Гідрокси-6-метилпіперидин-2-он (*цис*-3с)

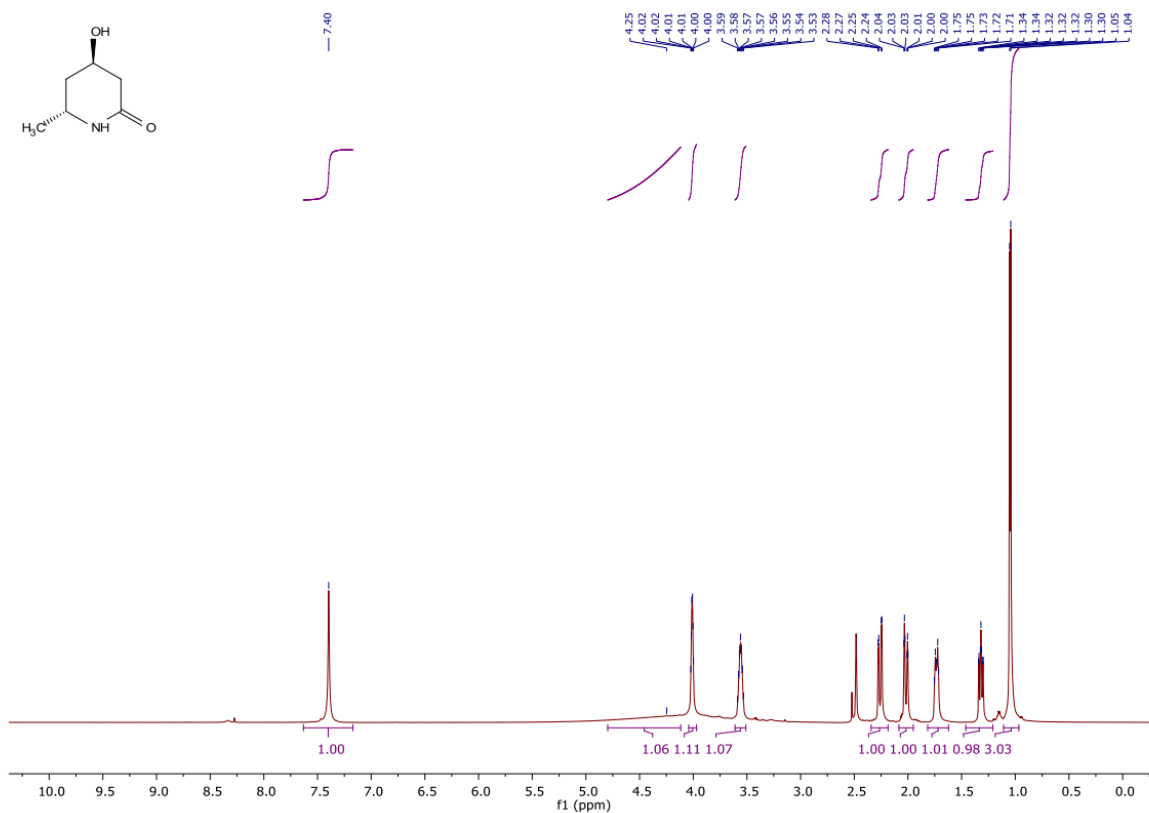


¹³C {¹H} ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆)

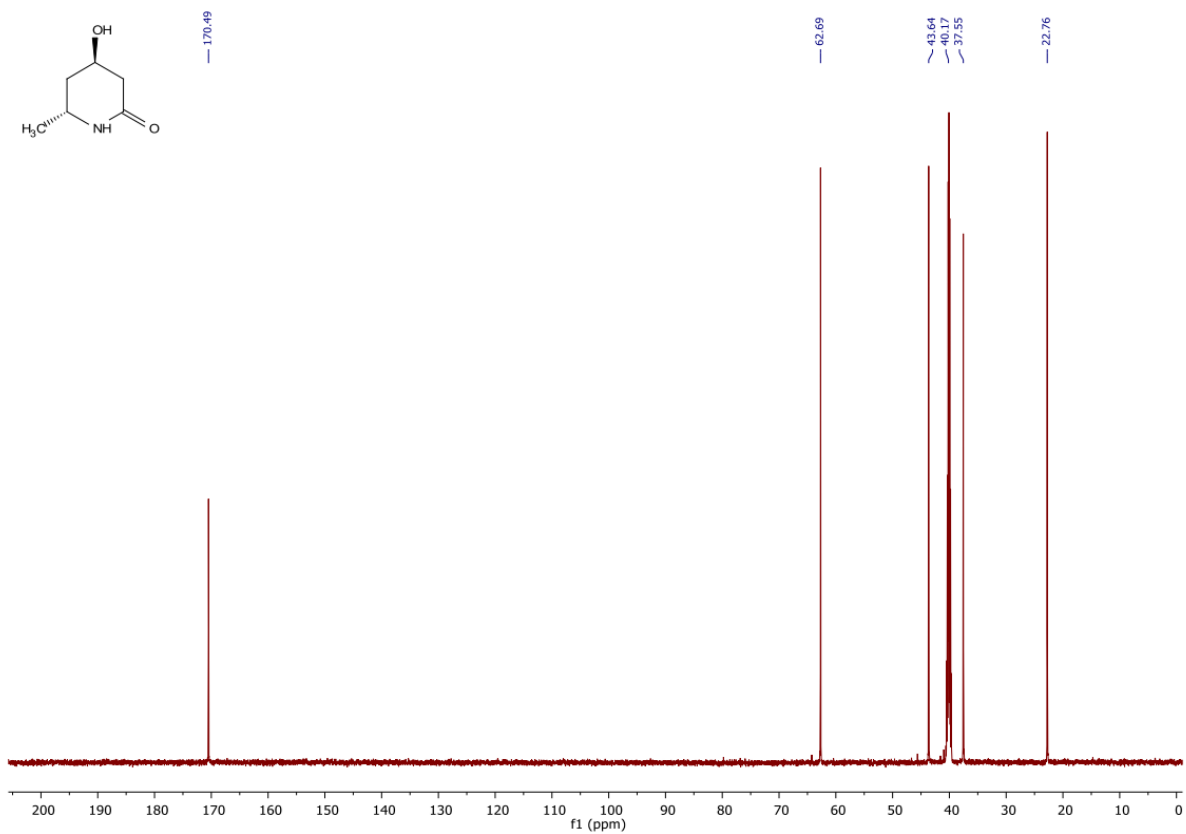




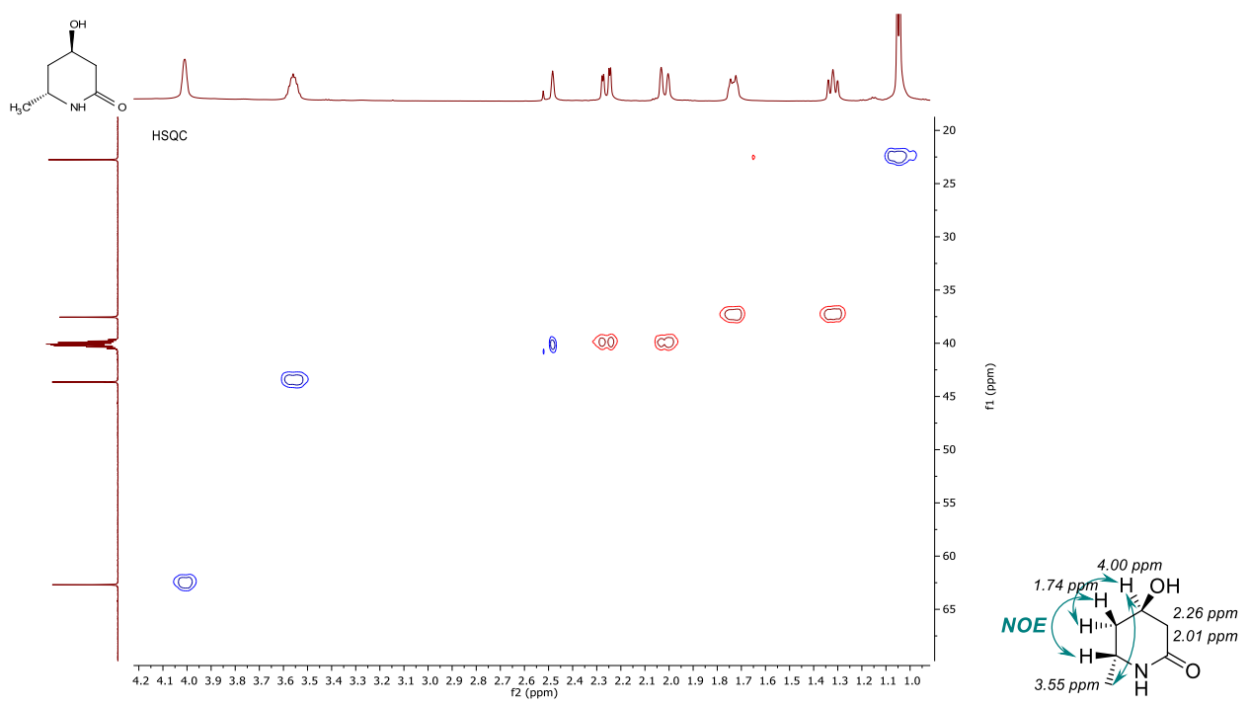
транс-(4R*,6R*)-4- Гідрокси-6-метилпіперидин-2-он (*транс* -3с)



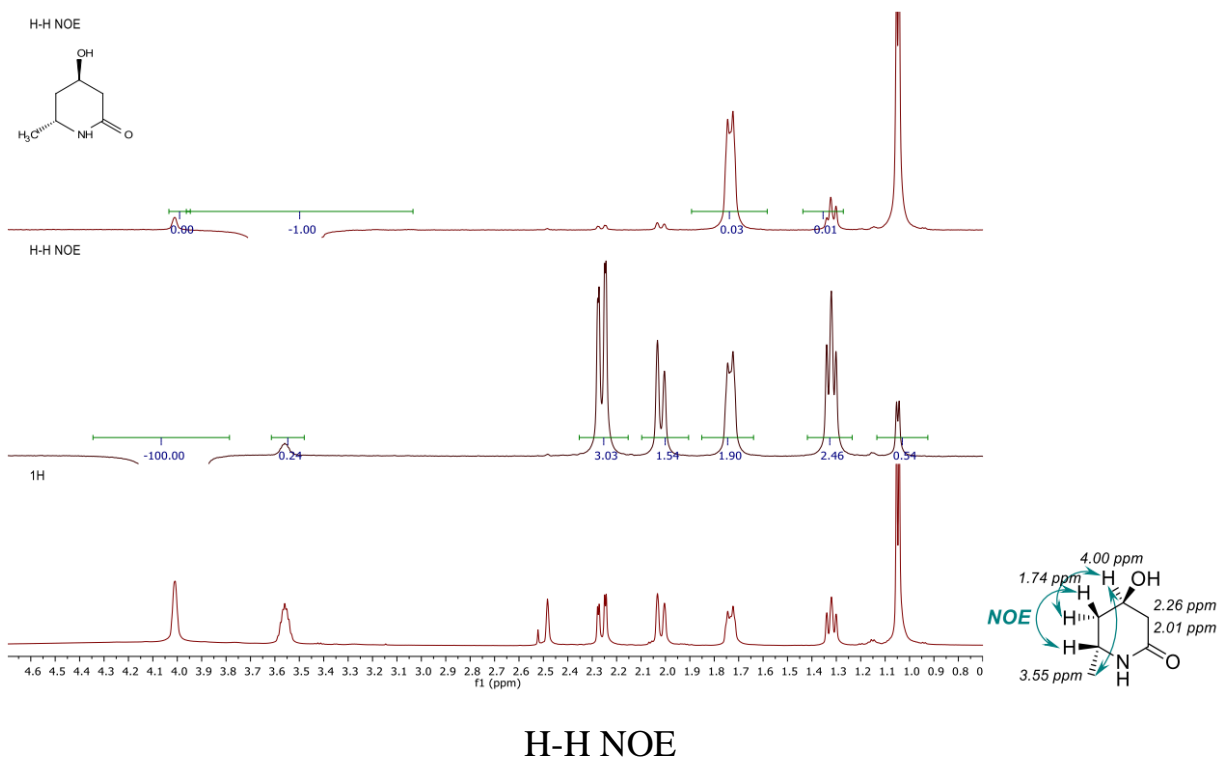
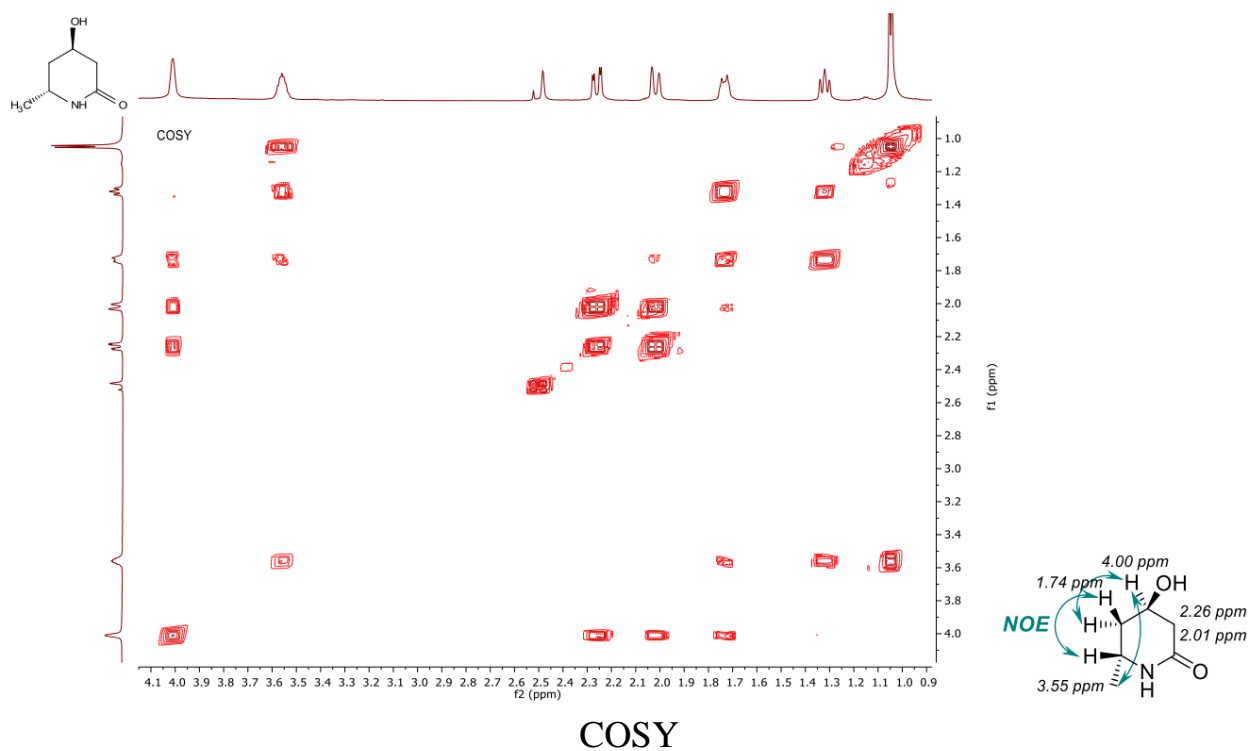
^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6)

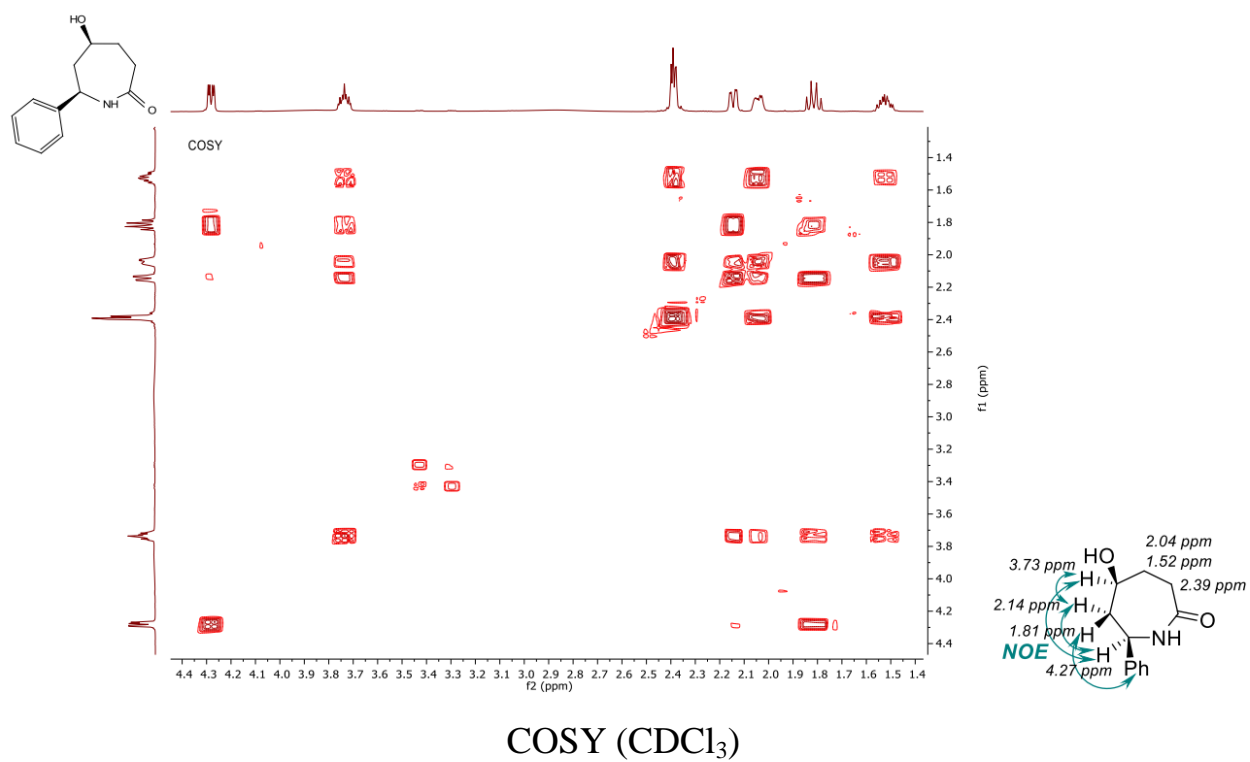
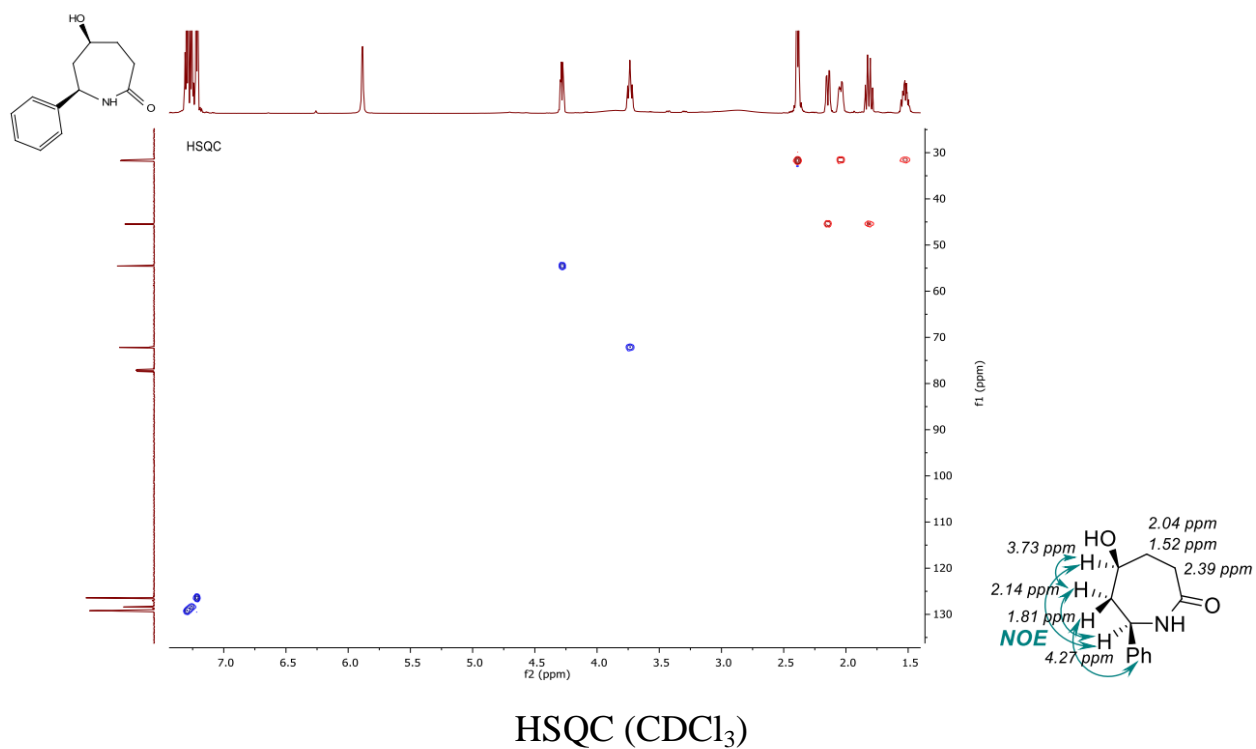


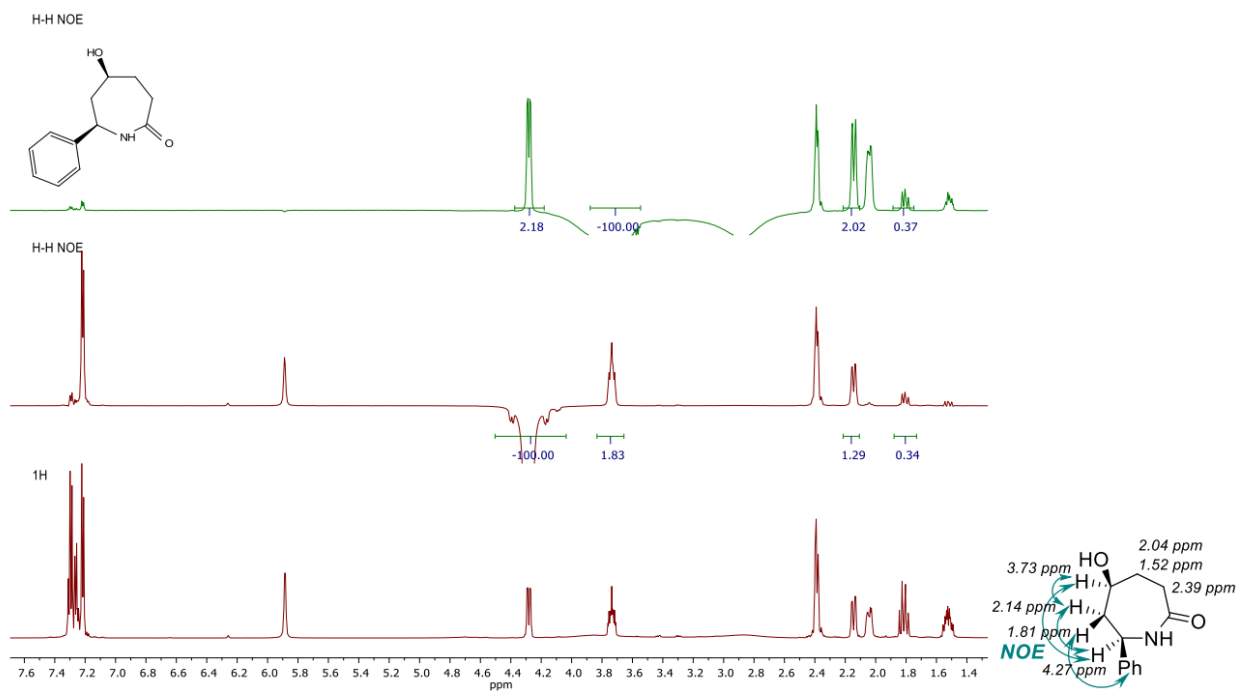
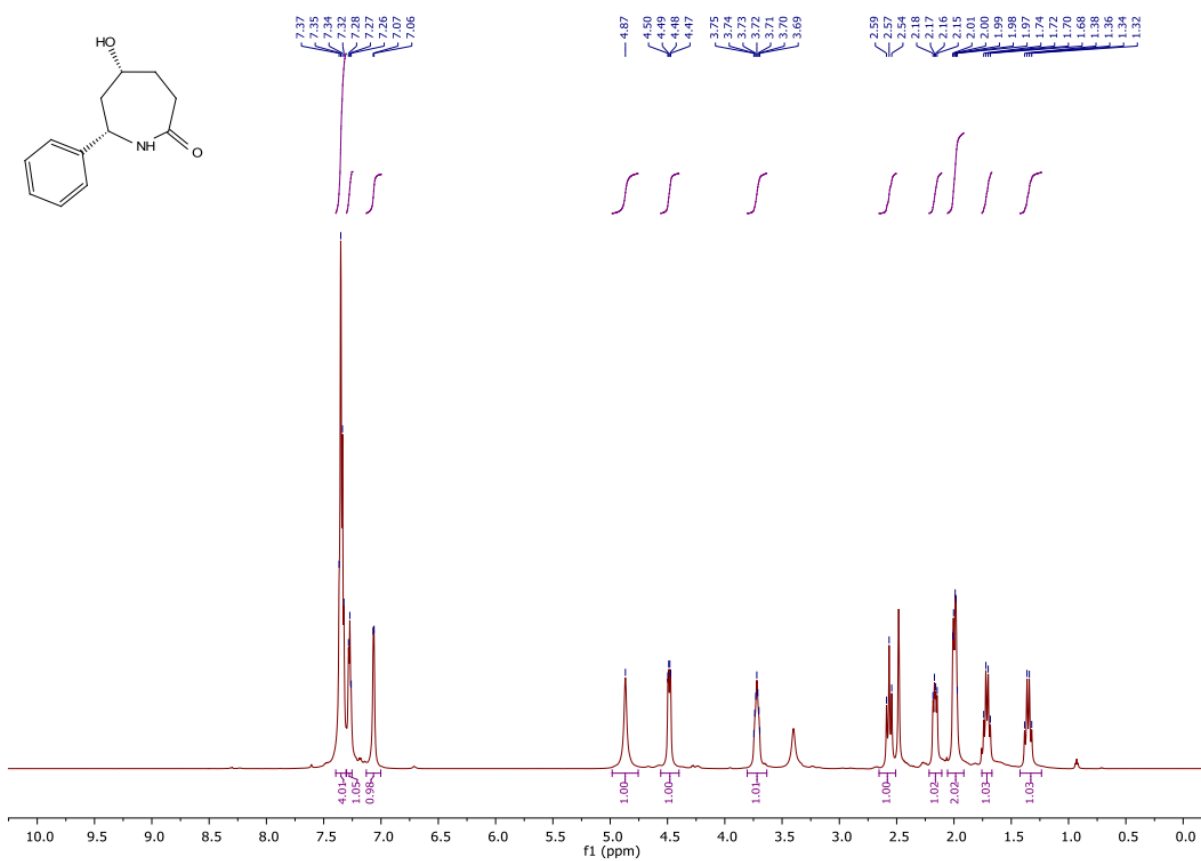
^{13}C { ^1H } ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6)

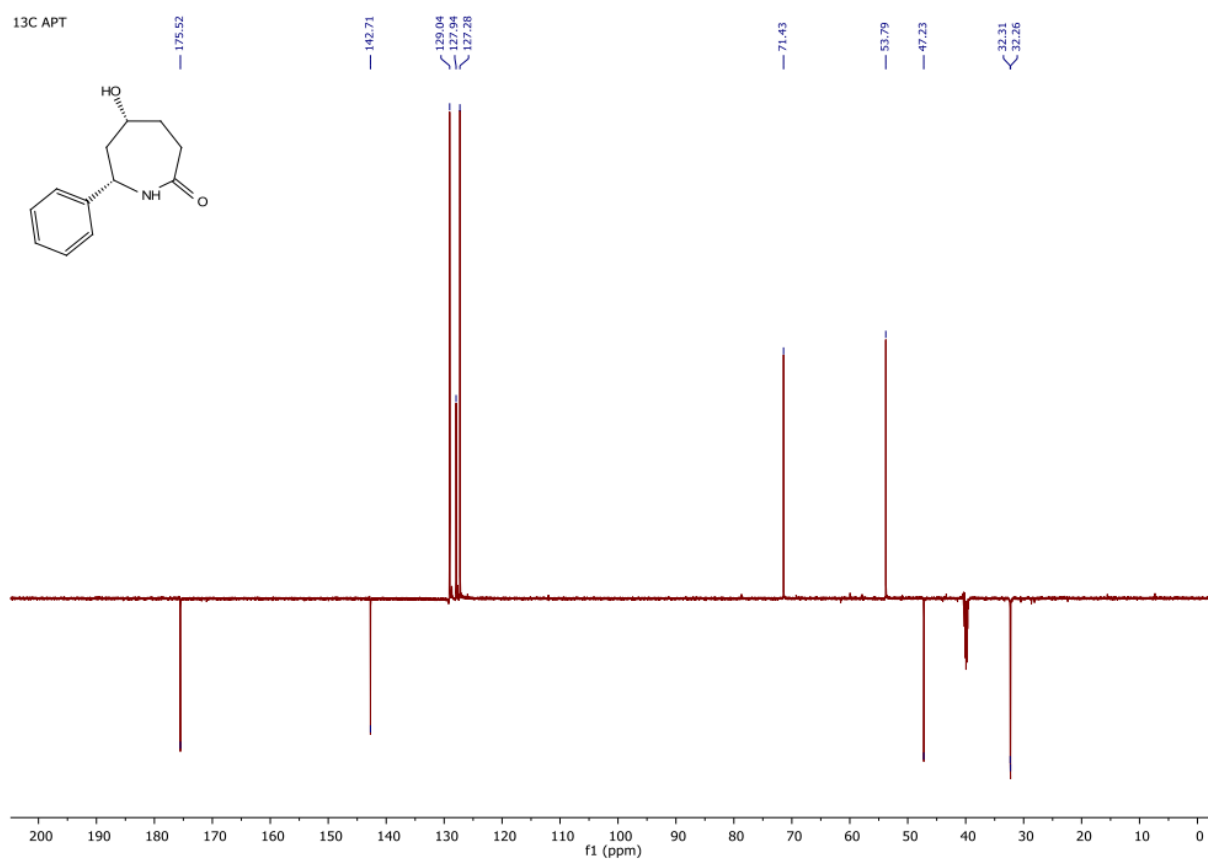


HSQC

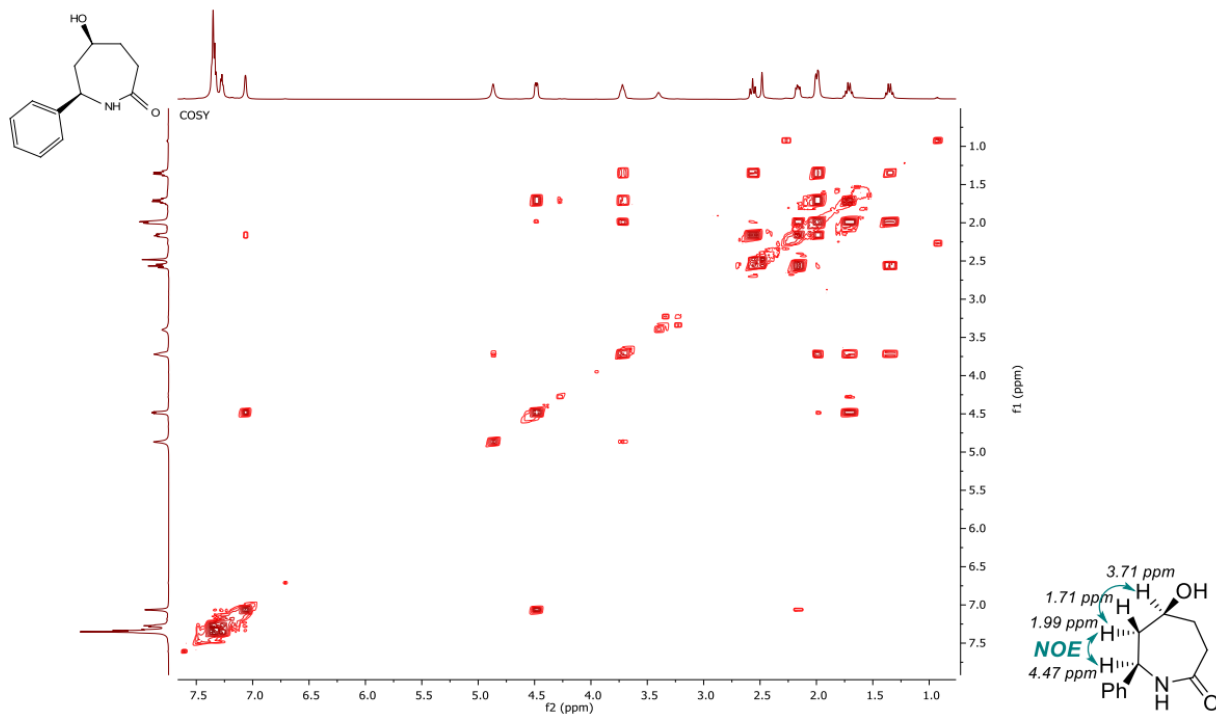




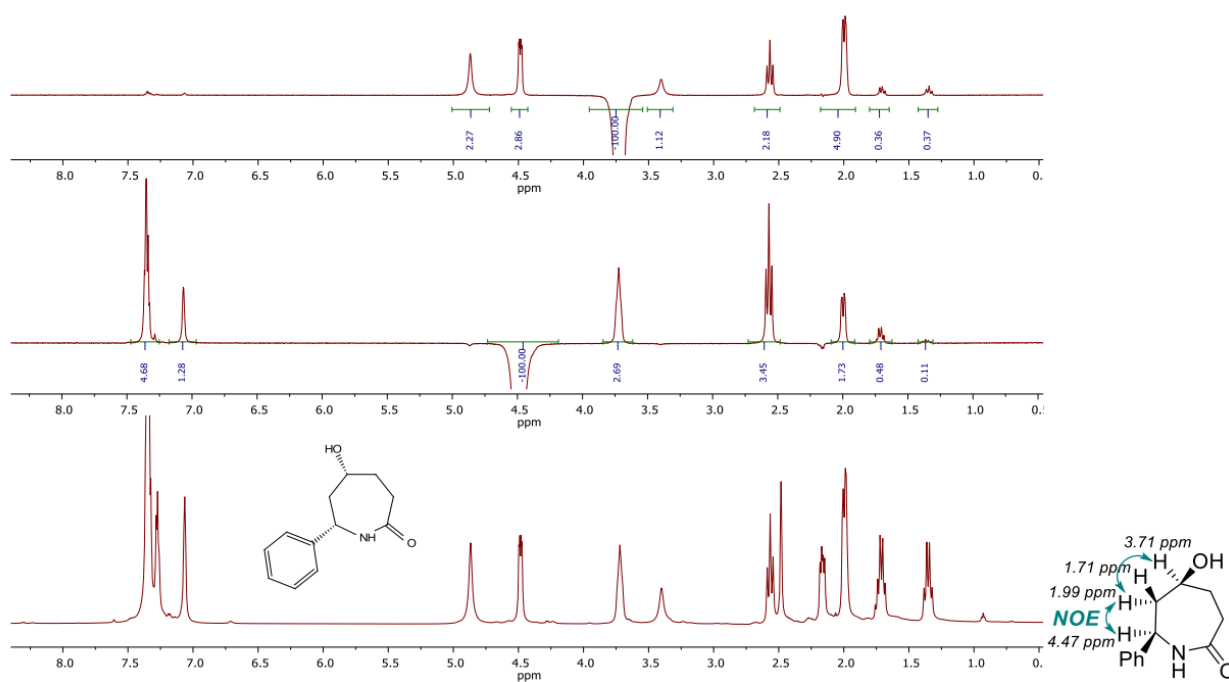
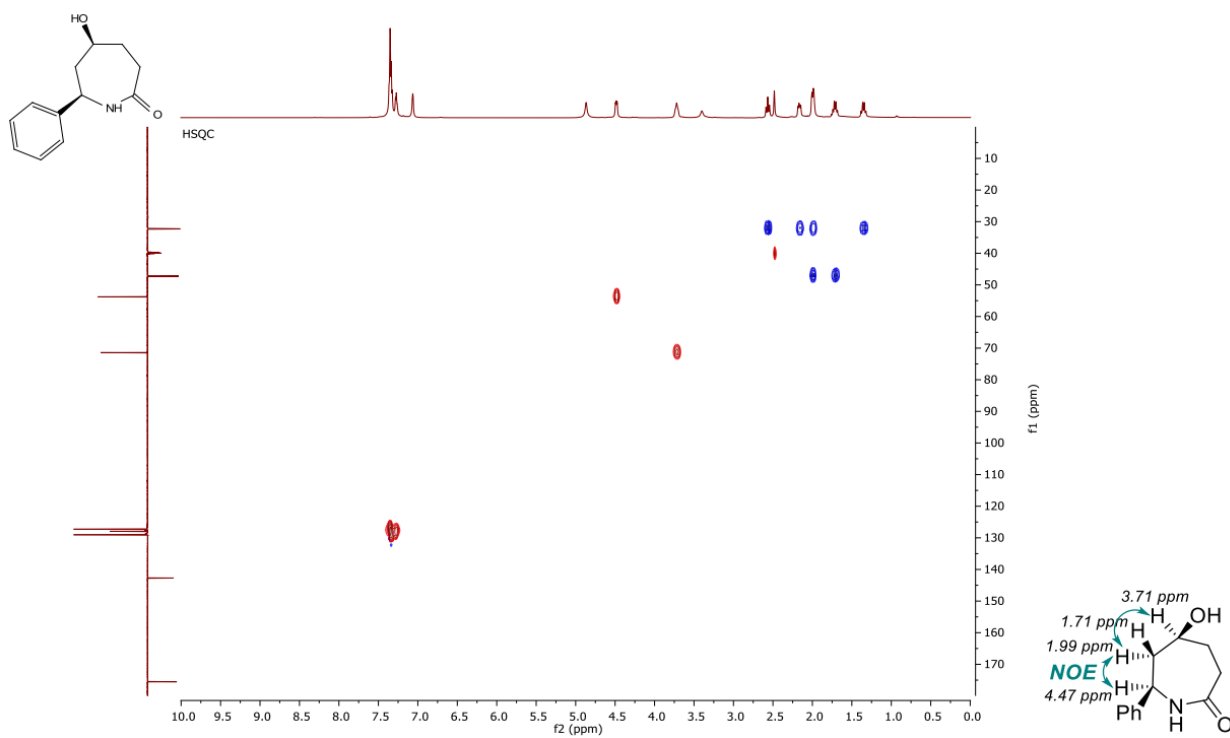
H-H NOE (CDCl₃)¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆)



$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6 , APT)

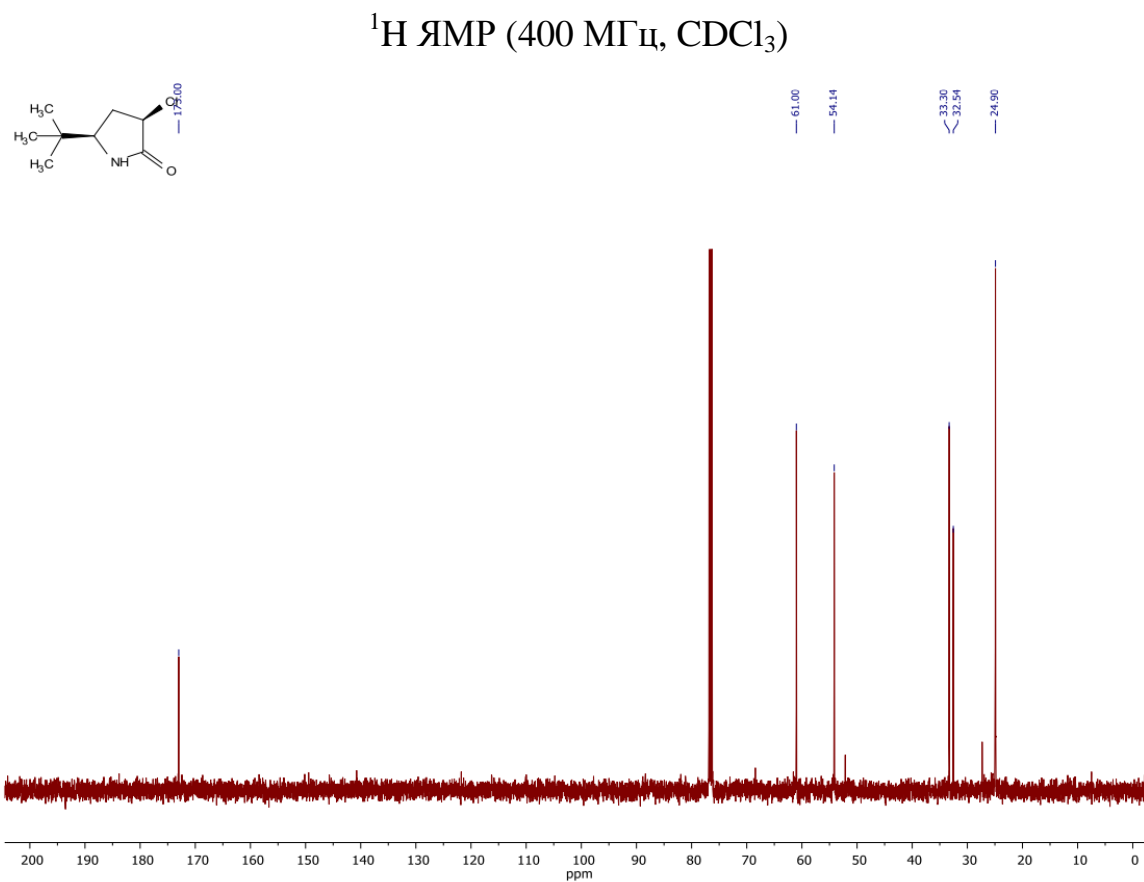
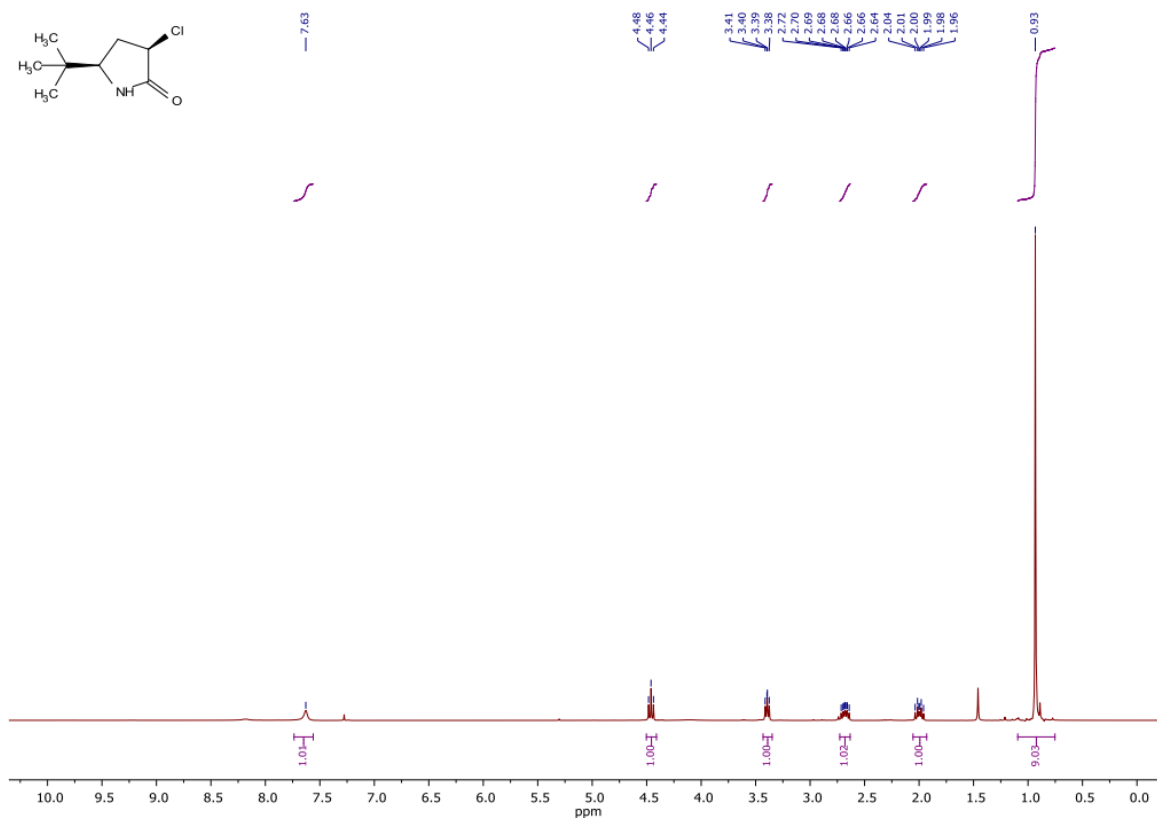


COSY (DMSO- d_6)

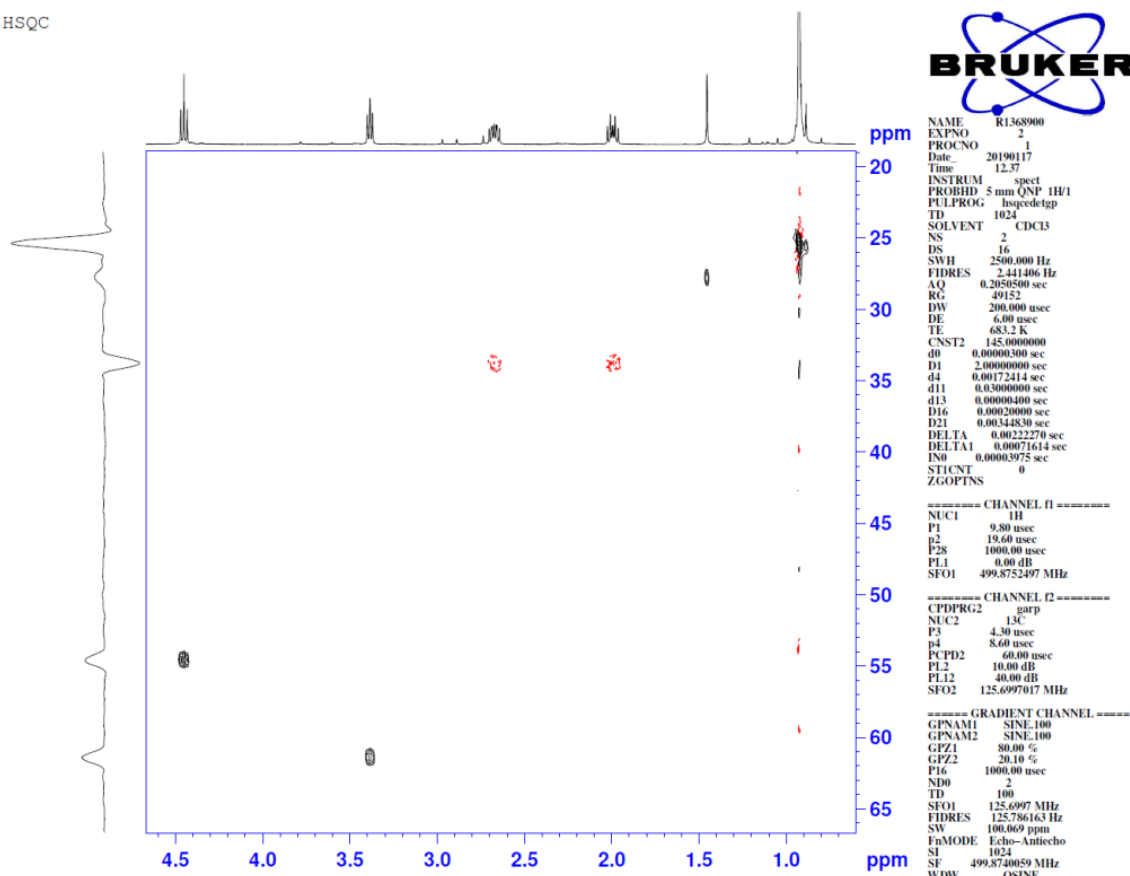


Сполука 8

5-(трет-бутил)-3-хлорпіролідин-2-он (8)

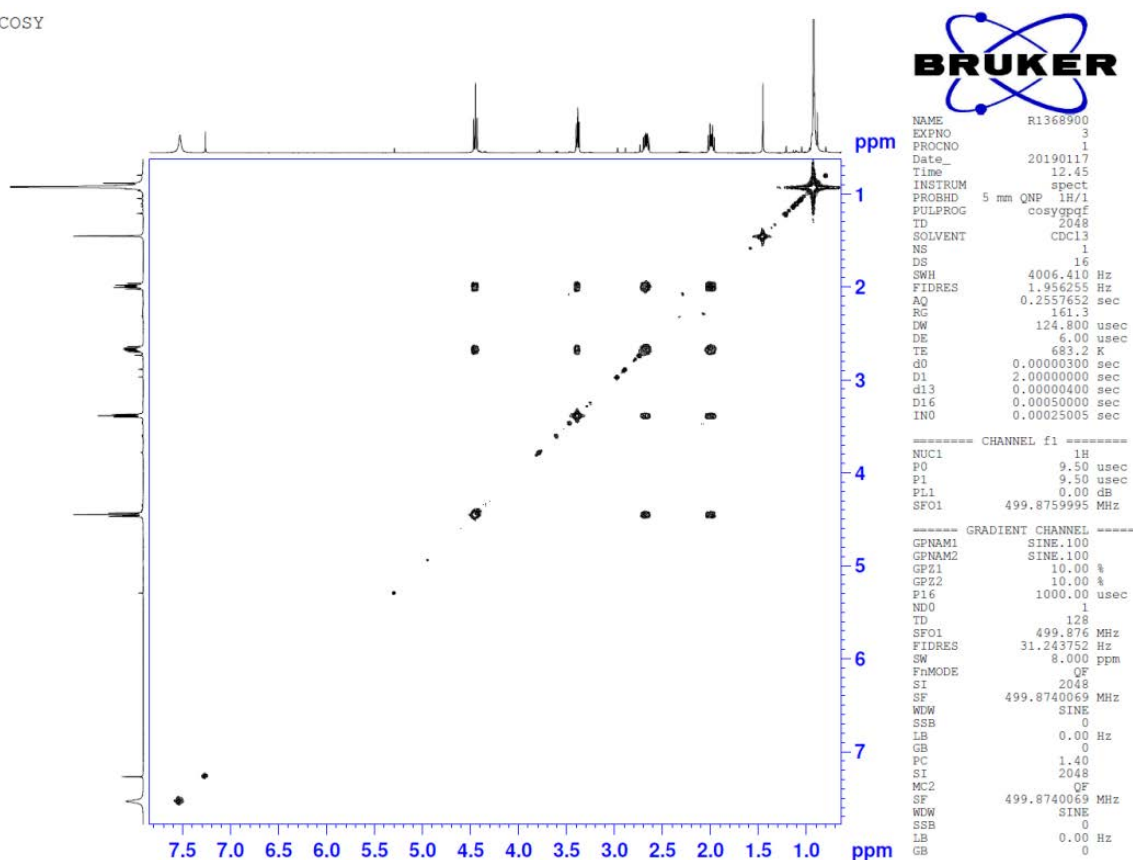


HSQC

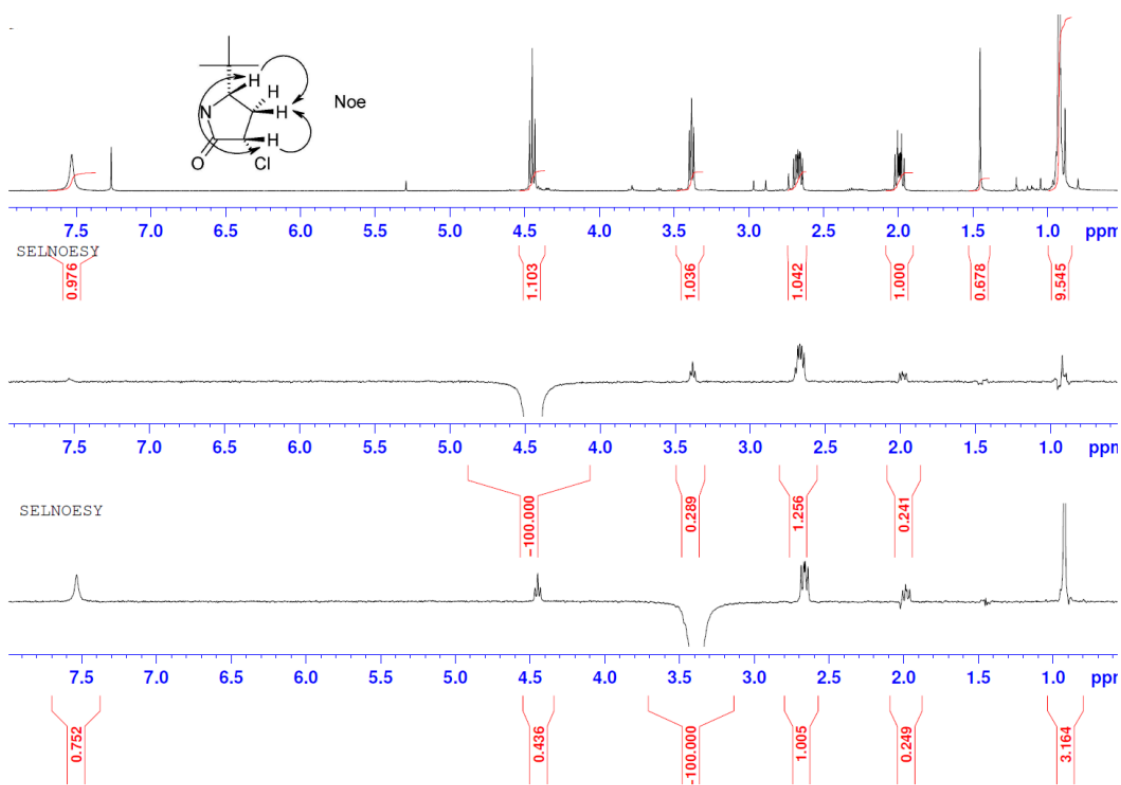


HSQC

COSY



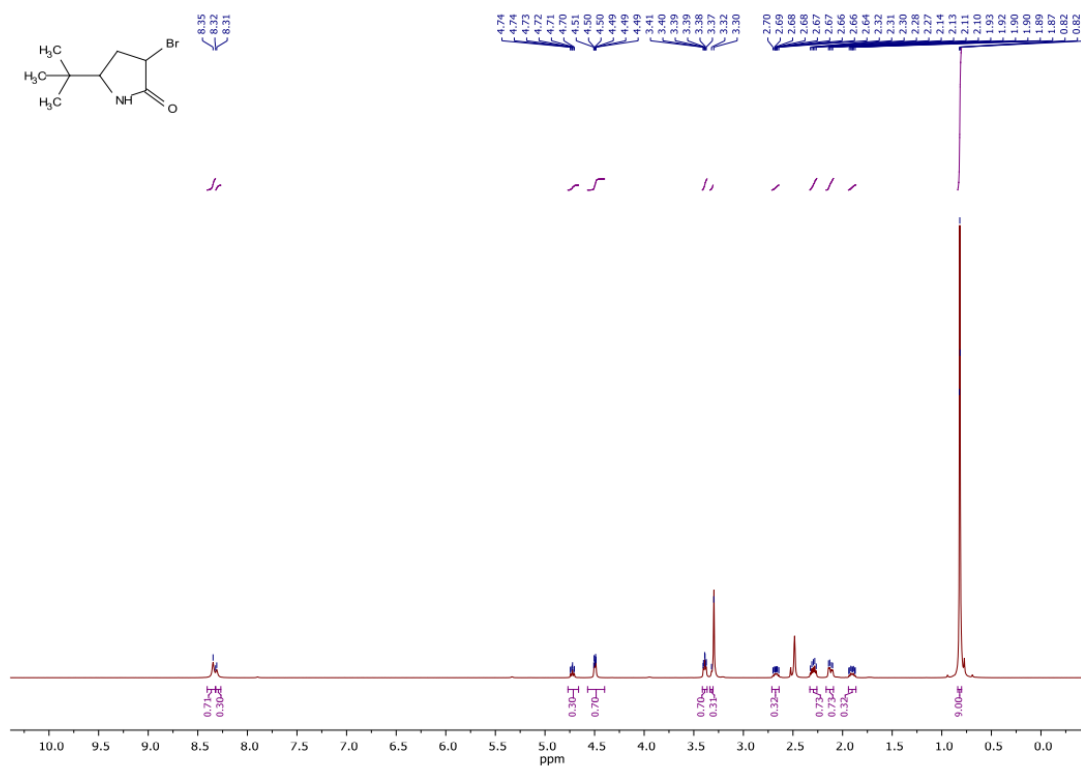
COSY

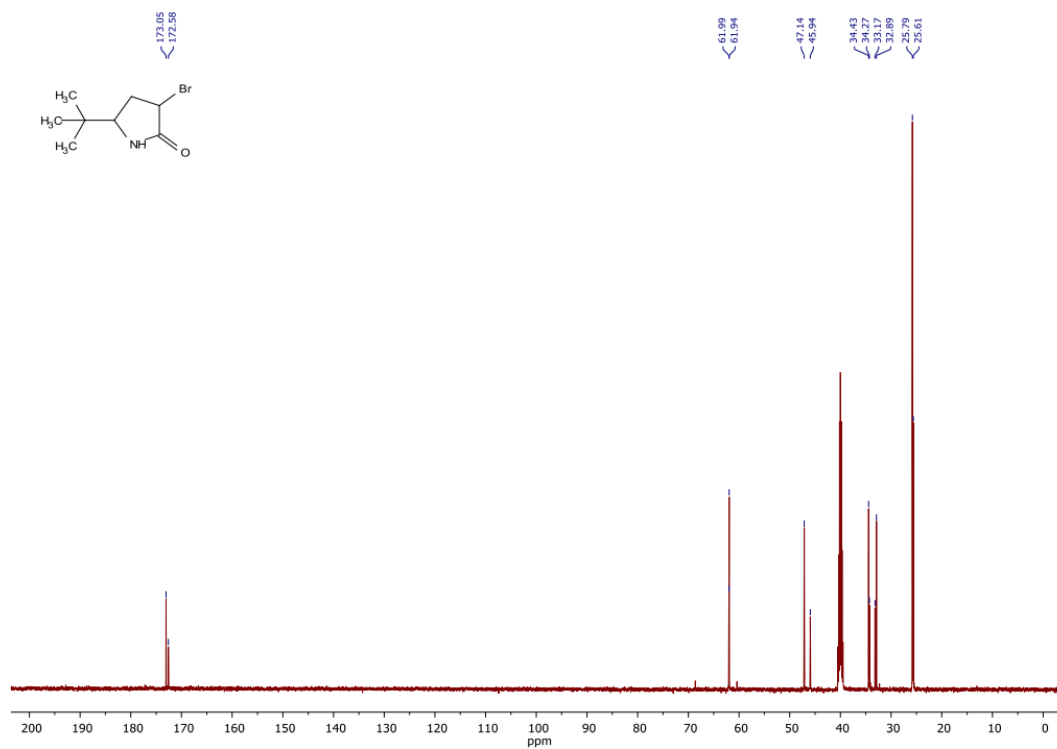


H-H NOE

Сполука 9

3- Бром-5-(трет-бутил)піролідин-2-он (9, 3:1 суміш *цис* та *транс* діастеремерів)

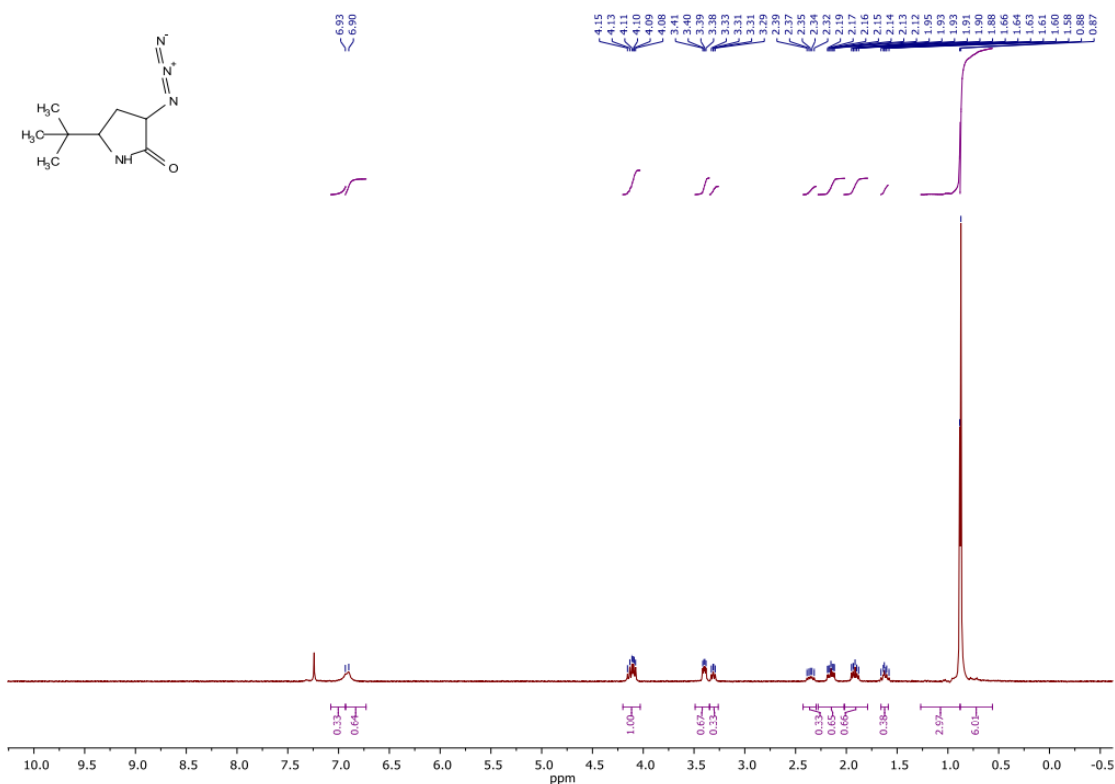

 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6)



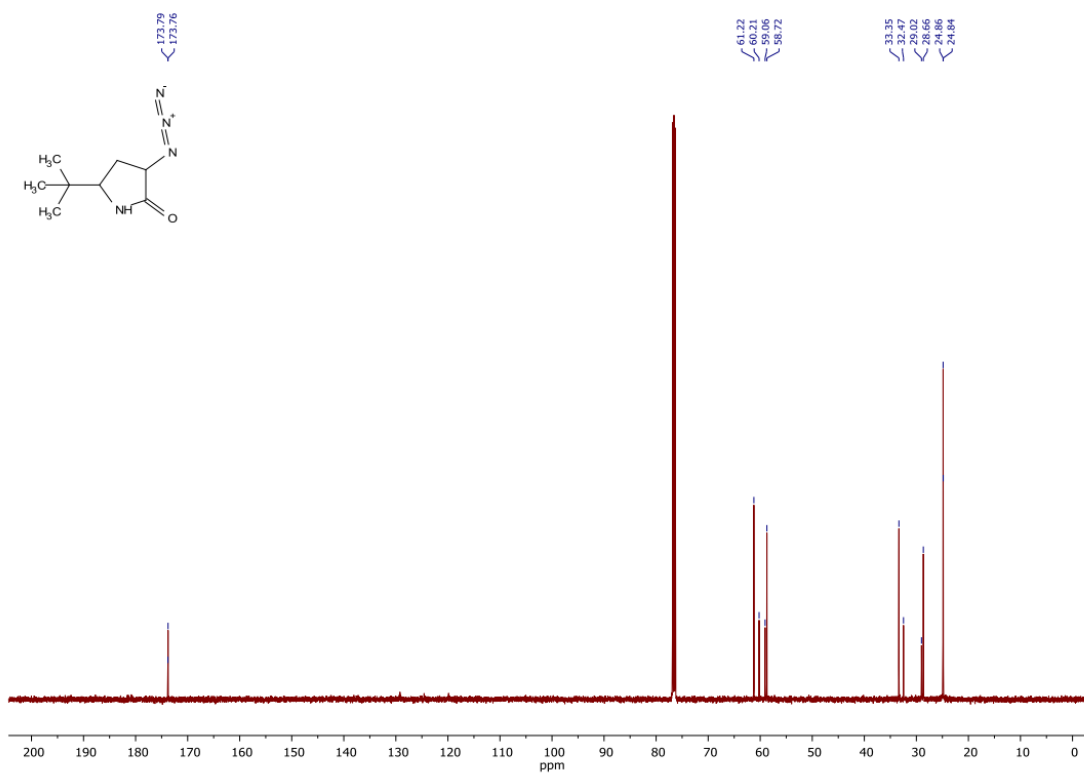
^{13}C { ^1H } ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6)

Сполука 10

3-Азидо-5-(трет-бутил)піролідин-2-он (10, 2:1 суміш *цис* та *транс* діастереомерів)

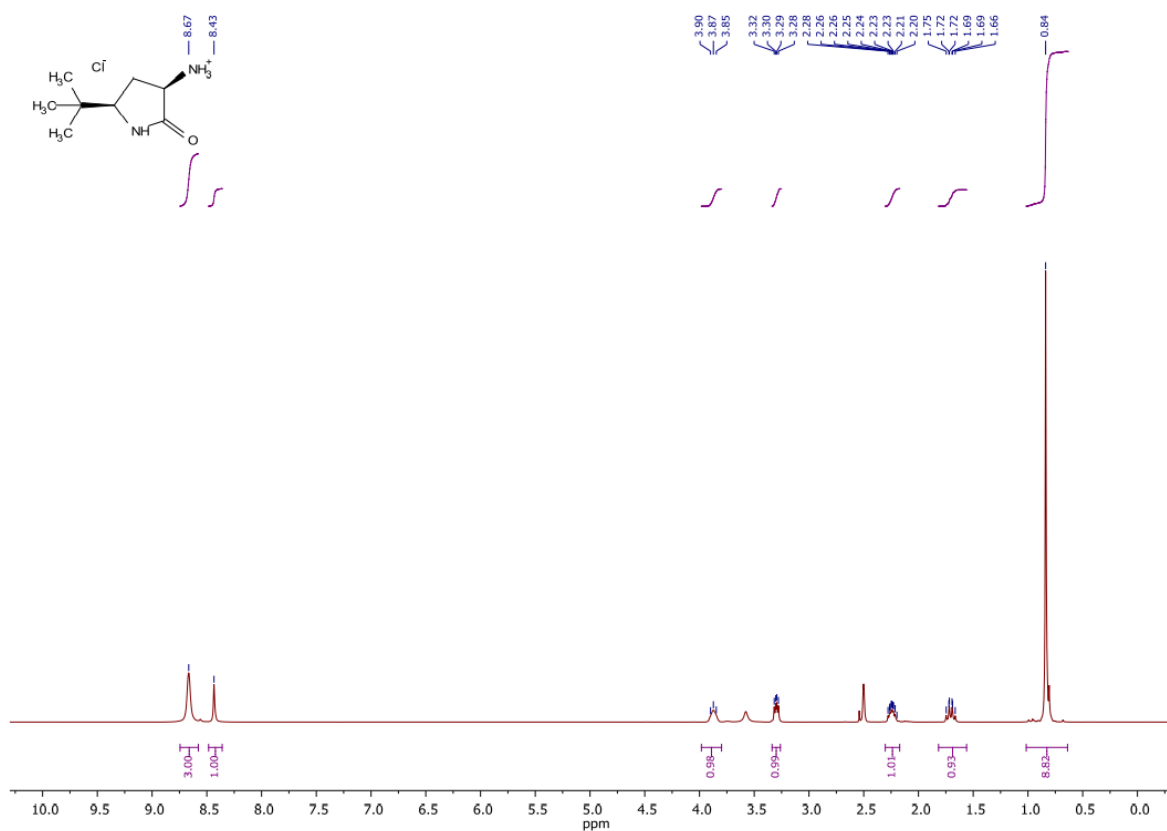


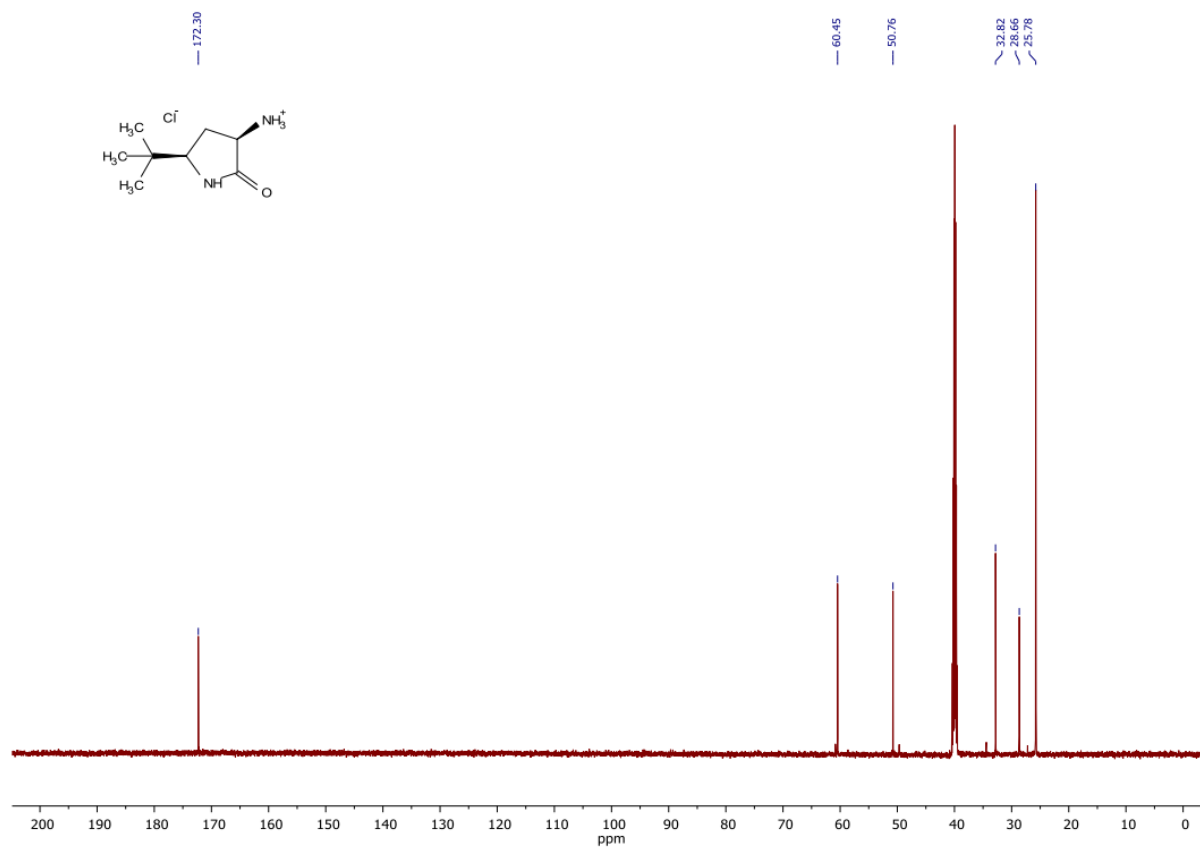
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3)



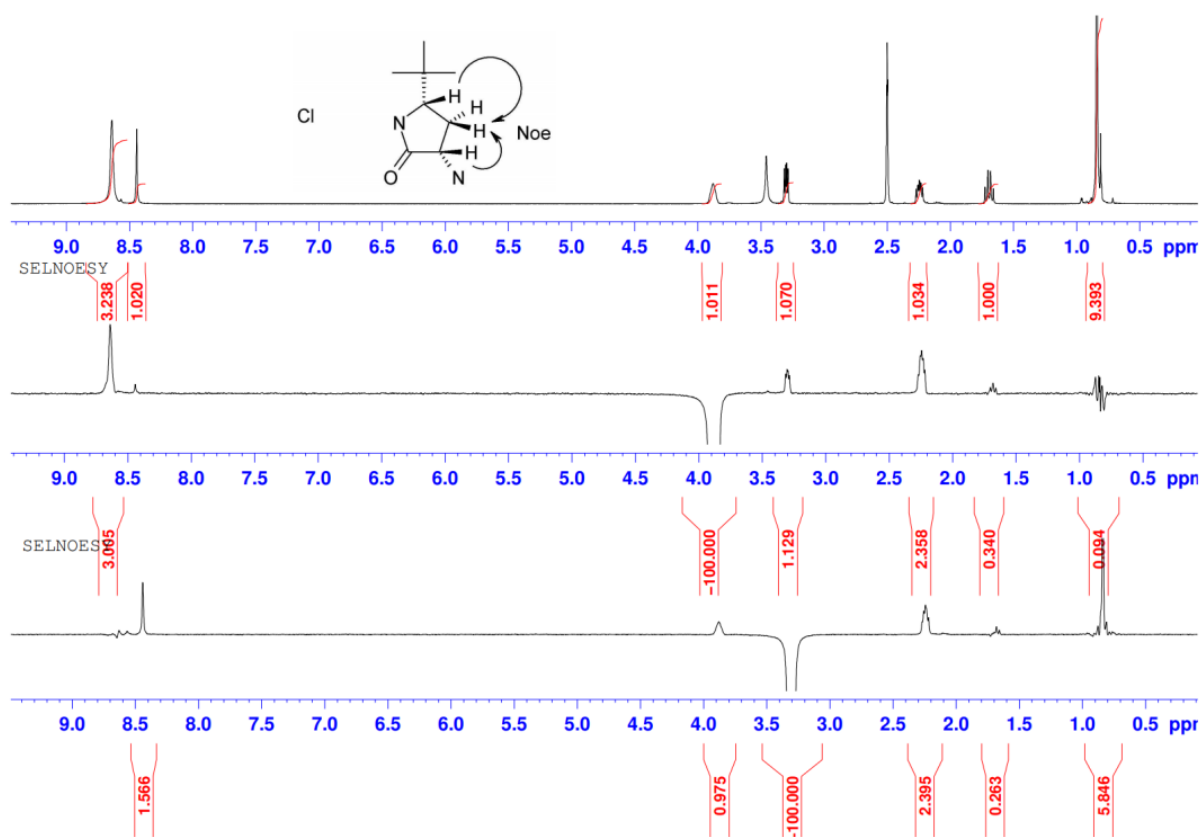
Сполука 11

(3R*,5R*)-5-(трет-бутил)-2-оксопіролідин-3-аміній хлорид (11)





^{13}C { ^1H } ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6)



H-H NOE

Загальні зауваження:

- 1) Підкреслено оригінальний текст, **жовтим** виділено новий варіант
- 2) Колонкова хроматографія, а не колонна; естер, а не ефір або складний ефір
- 3) **Всі речовини на схемах мають бути пронумеровані, нумерація наскрізна (типу сполука 1.22 або оксим 2.7b)**
- 4) Всі скорочення в експериментальній частині мають бути перекладені: ppm – м.ч. Гц - Гц , s – с , d – д, t – т, q – кв. і так далі
- 5) Слід називати «масляниста речовина», а не масло.
- 6) Уникай зайвих слів, що не несуть додаткового змісту: замість «в результаті цього отримали» можна писати «в результаті отримали», а «Вихід склав 2.21 г» можна замінити на «Вихід 2.21 г» без втрати змісту.
- 7) В правилах гарного тону дотримуватися однієї мови в тексті та на схемах. Навіть якщо речовина носить іноземну назву (наприклад, **Pidotimod**), її дію все ж бажано написати українською (імуностимулятор). Це саме стосується і стандартних скорочень(дивись далі)
- 8) Список скорочень. Якщо скорочення використовується більше, ніж двічі, його можна винести в перелік умовних скорочень, який йде після змісту. Туди можна вписати необхідні скорочення та аббревіатури, типу DCM – дихлорметан (dichloromethane), rt – кімнатна температура (room temperature) і так далі.
- 9) Скорочення T.кип. та T.пл. відповідно